

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Obesidad, cambio de peso y desarrollo de
enfermedad por reflujo gastroesofágico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Barceló López

Directores

**Enrique Rey Díaz-Rubio
Manuel Díaz-Rubio García**

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-1195-4

© Marta Barceló López, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**OBESIDAD, CAMBIO DE PESO Y
DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR PRESENTADA POR**

Marta Barceló López

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique Rey Díaz-Rubio

Manuel Díaz-Rubio García

Madrid 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**OBESIDAD, CAMBIO DE PESO Y
DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR PRESENTADA POR**

Marta Barceló López

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique Rey Díaz-Rubio

Manuel Díaz-Rubio García

Madrid 2011

A Juan Francisco López Martín, mi paciente más difícil

por mostrarme la parte más dura de mi profesión.

**“La constancia es la virtud por la que
todas las demás virtudes dan su fruto”**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de un esfuerzo personal, motivado por el gran respeto que tengo a la medicina y a mis maestros, pero este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas que de uno y otro modo han colaborado a que este trabajo vea la luz.

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Díaz-Rubio la confianza depositada en mí y su esfuerzo por lograr la motivación necesaria para realizar este trabajo.

En segundo lugar, mi más sincero agradecimiento al Profesor Rey por ser mi maestro en el campo de la investigación, gracias por darme la mano y enseñarme a caminar en este nuevo mundo para mí. Gracias, no sólo por tu genialidad como investigador, sino también por tu calidad humana. Sin tu generosidad, tus consejos y tu disposición absoluta este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a todos mis compañeros y maestros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos, por enseñarme y seguir enseñándome gastroenterología. Un agradecimiento especial a mi compañera y amiga Raquel García Sánchez por ser un apoyo constante a nivel profesional y personal.

No puedo olvidar a Carmen, Pilar, Sole, Conchita y Pilar Cao, así como a todo el personal del turno de tarde de la Unidad de Endoscopia, por lograr cada día que sea feliz en el trabajo, por su paciencia conmigo y por mimarme cuando más lo he necesitado.

Gracias por supuesto a mis padres por enseñarme la lección más importante de mi vida, que es que la constancia es el complemento indispensable de todas las demás

virtudes humanas. Soy lo que soy gracias a vosotros, a vuestro esfuerzo diario por inculcarnos los valores importantes de la vida, el esfuerzo, la bondad, el trabajo y la familia. Gracias a los dos por ser los pilares que sustentan mi vida y entender mis ausencias. Gracias mamá por entender lo importante que este proyecto es para mí y por el apoyo logístico durante estos meses, sin tu ayuda no habría podido dedicarle tanto tiempo.

A mi hermana María, mi mejor amiga, mi compañera y mi aliento desde la infancia, por estar siempre a mi lado, por tener siempre una palabra de ánimo y entender mis malos momentos.

Y por último quiero dar las gracias a la persona que más de cerca ha vivido la creación de esta tesis, mi apoyo más incondicional y sin duda el más sacrificado, mi marido. Gracias por entender y compartir conmigo la ilusión de mi profesión, gracias por asumir con una sonrisa complaciente mi completa dedicación a este proyecto y gracias por demostrarme una vez más el significado del amor.

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicídicó
ACO	Anticonceptivos orales
AE	Ansiedad estado
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AR	Ansiedad rasgo
BZD	Benzodicepinas
Ca	Calcio
Cm	Centímetro
Cols.	Colaboradores
DRECE	Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España
EEI	Esfínter esofágico inferior
EEUU	Estados Unidos
Enf.	Enfermedad
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FCE	Factor de crecimiento epidérmico

GERQ	Gastro-Esophageal Reflux Questionnaire
H ^a	Historia
HCl	Ácido clorhídrico
<i>H. Pylori</i>	Helicobacter pylori
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
Kg	Kilogramo
m ²	Metro cuadrado
min	Minuto
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
MMPI-2	Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2
N	Normal
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Odds ratio
Pag.	Página

PSC	Cuestionario de síntomas psicósomáticos (“Psychosomatic symptoms checklist”)
RGE	Reflujo gastroesofágico
RT	Relajaciones transitorias
RTEEI	Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior
SEEDO	Sociedad española para el estudio de la obesidad
SF-36	Short-form 36
SII	Síndrome de intestino irritable
STAI	State- Trait Anxiety Inventory
THS	Terapia hormonal sustitutiva

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	2
1.1. Definición de reflujo gastroesofágico y enfermedad por reflujo gastroesofágico	2
1.2. Historia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	3
1.3. Epidemiología de la ERGE	4
1.3.1. Datos de prevalencia	4
1.3.2. Datos de incidencia	9
1.4. Impacto económico y social de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	10
1.5. Histopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	11
1.6. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	13
1.6.1. Alteraciones en los mecanismos antirreflujo	13
1.6.1.1. Esfínter esofágico inferior hipotenso	14
1.6.1.2. Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior	17
1.6.1.3. Alteraciones en el esfínter diafragmático, hernia hiatal y otras variables anatómicas	18
1.6.2. Retraso en el vaciamiento gástrico	19
1.6.3. Disminución del aclaramiento esofágico de ácido	20
1.6.3.1. Alteración en el vaciamiento esofágico	21
1.6.3.2. Alteración en la función de la saliva	21
1.6.4. Resistencia tisular y mediadores de las lesiones tisulares	22

1.6.5. Antiinflamatorios no esteroideos	25
1.6.6. Helicobacter pylori	25
1.7. Clasificación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	26
1.7.1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva	27
1.7.2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva	28
1.7.3. Esófago de Barrett	29
1.8. Factores de riesgo asociados con enfermedad por reflujo	
Gastroesofágico	31
1.8.1. Factores ambientales	31
1.8.2. Factores genéticos	32
1.8.3. Factores demográficos	32
1.8.4. Comorbilidad	33
1.9. Presentación clínica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	34
1.9.1. Síntomas típicos	35
1.9.1.1. Pirosis	35
1.9.1.2. Regurgitación	36
1.9.2. Síntomas atípicos	36
1.9.2.1. Disfagia	37
1.9.2.2. Sialorrea	38
1.9.2.3. Sensación de distensión o globo faríngeo	38
1.9.2.4. Odinofagia	39
1.9.2.5. Laringitis posterior	39
1.9.2.6. Asma	39
1.9.2.7. Tos crónica	40

1.9.2.8. Dolor torácico	40
1.10. Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	41
1.10.1. Estenosis péptica	41
1.10.2. Úlcera de esófago	42
1.10.3. Hemorragia digestiva alta	42
1.10.4. Adenocarcinoma de esófago	43
1.11. Pronóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	44
1.12. Diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	45
1.12.1. Valor de los síntomas	45
1.12.2. Test empírico de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones	45
1.12.3. Endoscopia digestiva alta	46
1.12.4. Monitorización del pH esofágico durante 24 horas	47
1.12.5. Impedanciometría	50
1.12.6. Manometría esofágica	51
1.12.7. Radiología baritada	51
1.12.8. Prueba de Bernstein	51
1.13. Historia natural de la ERGE	52
2. OBESIDAD	53
2.1. Definición de obesidad	53
2.2. Tipos de obesidad	53
2.2.1. Obesidad central o androide	53
2.2.2. Obesidad periférica o ginoide	53

2.3. Etiología de la obesidad	54
2.4. Epidemiología de la obesidad	55
2.4.1. Epidemiología de la obesidad en el mundo	55
2.4.2. Epidemiología de la obesidad en España	55
2.5. Impacto económico y social de la obesidad	57
2.6. Diagnóstico y clasificación de la obesidad	57
2.7. Alteraciones asociadas a la obesidad	58
3. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y OBESIDAD	61
3.1. Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad	62
3.2. Lesiones endoscópicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad	63
3.3. Criterios pHmétricos de enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad	63
3.4. Obesidad mórbida y enfermedad por reflujo gastroesofágico	65
3.5. Fisiopatología del reflujo gastroesofágico en el paciente obeso	66
3.6. Utilidad de la pHmetría y la impedanciometría en el paciente Obeso	69
II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	71
1. CONOCIMIENTO ACTUAL	72
2. LIMITACIONES DEL CONOCIMIENTO ACTUAL	73

III.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	75
1.	HIPÓTESIS DEL TRABAJO	76
2.	OBJETIVOS	76
2.1.	Objetivo principal	76
2.2.	Objetivo secundario	76
IV.	PACIENTES Y MÉTODOS	77
1.	ESTUDIO 1	78
1.1.	Población de estudio	78
1.2.	Instrumentos	81
1.3.	Seguimiento	83
1.4.	Variables y definiciones	84
1.5.	Análisis estadístico	85
2.	ESTUDIO 2	86
2.1.	Población de estudio	86
2.2.	Instrumentos	87
2.3.	Seguimiento	88
2.4.	Variables y definiciones	89
2.5.	Análisis estadístico	90
V.	RESULTADOS	91
1.	ESTUDIO 1	92
1.1.	Descripción de la muestra	92

1.2. Respuesta en el estudio de seguimiento	92
1.3. Desarrollo y desaparición de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	94
1.4. Factores asociados con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico	94
2. ESTUDIO 2	97
2.1. Descripción de la muestra	97
2.2. Respuesta en el estudio de seguimiento	98
2.3. Desarrollo y desaparición de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	100
2.4. Factores asociados con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico	100
2.5. Influencia del T- Score inicial y final del cuestionario de síntomas psicossomáticos en el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.	104
VI. DISCUSIÓN	106
1. Tasas de aparición y desaparición de ERGE	107
2. Ganancia de peso y desarrollo de ERGE	109
3. Distrés psicológico y desarrollo de ERGE	111
4. Antecedentes familiares de ERGE y desarrollo de ERGE	113
5. Síndrome de intestino irritable y desarrollo de ERGE	114

6. Posible explicación fisiopatogénica sobre la asociación de ganancia de peso y desarrollo de ERGE y distrés psicológico y desarrollo de ERGE	115
7. Limitaciones del estudio	116
VII. CONCLUSIONES	118
VIII. ANEXOS	120
ANEXO 1: CRITERIOS ROMA II DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE	121
ANEXO 2: CUESTIONARIO CLÍNICO ESTUDIO 1	122
ANEXO 3: CUESTIONARIO GERQ	126
ANEXO 4: CUESTIONARIO STAI	144
ANEXO 5: CUESTIONARIO MMPI-2	147
ANEXO 6: CUESTIONARIO SF-36	178
ANEXO 7: CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO ESTUDIO 1	188
ANEXO 8: CUESTIONARIO CLÍNICO ESTUDIO 2 (INICIAL Y SEGUIMIENTO)	192
ANEXO 9: CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS PSICOSOMÁTICOS	196
IX. BIBLIOGRAFIA	198

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1: Prevalencia de ERGE a nivel mundial	7
Figura 2: Epitelio del esófago	11
Figura 3: Esofagitis crónica	12
Figura 4: Anatomía de la unión gastroesofágica	13
Figura 5: Imagen endoscópica de esófago de Barrett corto y largo	30
Figura 6: Clasificación de la ERGE	30
Figura 7: Población original de estudio 1	78
Figura 8: Población original de estudio 2	86
Figura 9: Aparición y desaparición de ERGE (estudio 1)	94
Figura 10: Aparición y desaparición de ERGE (estudio 2)	100
Figura 11: Score inicial PSC (estudio 2)	104
Figura 12: Score final PSC (estudio 2)	105
Figura 13: Relación de hipocondría y somatización	113

INDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1: Principales estudios de prevalencia de ERGE	5
Tabla 2: Factores que modifican la presión del EEI	16
Tabla 3: Clasificación de Los Ángeles de la esofagitis	29
Tabla 4: Factores asociados a la ERGE	34
Tabla 5: Manifestaciones atípicas de la ERGE	37
Tabla 6: Valores normales de los parámetros de pH en diferentes series expresadas como percentil 95	49
Tabla 7: Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos	58
Tabla 8: Alteraciones asociadas a la obesidad	59
Tabla 9: Riesgo relativo de presentar comorbilidades mayores que confiere el exceso de peso y la distribución del tejido adiposo	60
Tabla 10: Características basales de respondedores y no respondedores	93
Tabla 11: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento (estudio 1)	96

Tabla 12: Características basales de la segunda cohorte, con datos de respondedores y no respondedores.	99
Tabla 13: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento y OR en análisis univariante (estudio 2).	102
Tabla 14: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento y OR en análisis según modelo ajustado a todas las variables asociadas con desarrollo de ERGE en análisis univariante.	103
Tabla 15: Principales estudios de incidencia de ERGE	108
Tabla 16: Principales estudios de desaparición de ERGE	108

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

1.1. DEFINICIÓN DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Se define reflujo gastroesofágico (RGE) como el paso de cualquier contenido desde el estómago al esófago, sin acompañarse de eructo o vómito (1). No siempre conlleva la existencia de patología, ya que de forma fisiológica puede existir en sujetos normales sin originar síntomas ni lesiones de la mucosa esofágica.

En cambio, según el reciente consenso de Montreal del 2006, desarrollado siguiéndose un proceso Delphi y basado en revisiones sistemáticas de la literatura, el término enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), hace referencia a la condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones (2). El término molesto es la traducción de la palabra inglesa *troublesome*, que fue incluida en la definición porque describe bien el punto de vista del paciente, admite una buena traducción en la mayoría de idiomas y tiene en cuenta que los síntomas repercuten en los pacientes de manera variable. En las definiciones de ERGE anteriores a la de Montreal, se requería que los síntomas fueran lo suficientemente graves como para deteriorar la calidad de vida del paciente (3;4), pero determinar hasta qué punto la presencia de los síntomas perjudica la calidad de vida no siempre es fácil (5). En general se acepta que los síntomas de la ERGE deterioran la calidad de vida cuando aparecen dos o más veces a la semana (6;7), aunque existe una importante variabilidad interindividual.

1.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Ha pasado casi un siglo desde las primeras descripciones relacionadas con el RGE y la ERGE. En 1935, Winkelstein sugiere por primera vez que el ácido gástrico podría ser el responsable de las lesiones esofágicas (8). En 1950, Norman Rupert Barrett comunicó por primera vez el hallazgo de un esófago revestido por un epitelio columnar, sustituyendo al escamoso, aunque fue Allison, en 1953, el que hizo la primera descripción del esófago de Barrett, proponiendo que las úlceras que aparecen sobre este epitelio columnar en el esófago se denominasen úlceras de Barrett (9).

Durante su carrera profesional Barrett también profundizó sobre el término esofagitis por reflujo. Describiendo por primera vez la aparición de estenosis esofágica por esa causa (9).

Los planteamientos sobre RGE de las décadas de los años 40 y 50, en parte válidos en la actualidad, evolucionan en los años 60, cuando con la introducción de métodos de estudio más modernos, como la manometría esofágica y la pHmetría intraesofágica de 24h, se describe la fisiología del esfínter esofágico inferior (EEI) y el papel de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) (1).

En los últimos años, la aparición de nuevas técnicas como la impedanciometría, nos ha permitido un mejor conocimiento fisiopatológico, clínico y diagnóstico del RGE y de la ERGE, al permitirnos estudiar no sólo el papel del reflujo ácido sino también el del reflujo alcalino en el desarrollo de la enfermedad (10;11).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERGE

Aunque la ERGE se informa en gran medida como uno de los trastornos clínicos que afecta al tracto gastrointestinal con mayor prevalencia, las cifras de incidencia y prevalencia se basan más en estimaciones que en datos reales. Esta dificultad para conocer datos reales de prevalencia e incidencia es debida en parte a que no existe un método estándar para reconocer o excluir la enfermedad, a las diferentes definiciones utilizadas de ERGE, y a los diferentes grupos que puede englobarse dentro de la definición de ERGE, pacientes con síntomas pero sin lesiones endoscópicas, pacientes con lesiones endoscópicas sin síntomas, pacientes con reflujo patológico en la pHmetría de 24h pero sin síntomas, y una larga lista de combinaciones posibles.

Por tanto, para conocer la epidemiología de la ERGE serían necesarios estudios longitudinales a gran escala, prospectivos, que utilizaran una terminología y definiciones consensuadas (3;12;13).

1.3.1. DATOS DE PREVALENCIA

Los estudios de prevalencia de ERGE deben basarse en la existencia previa de una definición, que actualmente no está del todo consensuada, ya que la presencia esporádica de síntomas como la pirosis o la regurgitación no puede ser considerada como una enfermedad. En países occidentales, donde la ERGE es más prevalente, un 25% de la población tiene pirosis al menos una vez al mes, el 12% la tiene una vez a la semana como mínimo, y hasta un 5% tiene síntomas diarios (7;14).

En general y basado como hemos comentado anteriormente, en la aceptación de que los síntomas de ERGE deterioran la calidad de vida cuando aparecen dos o más veces la semana, se acepta como adecuado considerar como ERGE la presencia de

pirosis y/o regurgitación dos o más veces a la semana. En cambio, la mayoría de los estudios de prevalencia realizados en el mundo consideran ERGE la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez a la semana.

Autor y año	Lugar	N	Criterio diagnóstico	Prevalencia
Gallup 1988	América	-	Pirosis \geq 1/mes	44%
Talley 1992	América	1021	Pirosis \geq 1/sem Regurgitación \geq 1/semana	13,2% 6,5%
Locke 1999	América	2118	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana Síntomas ERGE \geq 1/semana	17,4% 6,3% 19,8%
El-Serag 2004	América (empleados en una compañía)	915	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana	27% negros 23% blancos 16% negros 15% blancos
Thompson 1982	Europa (Reino Unido)	327	Pirosis \geq 1/semana	10,3%
Mohamed 2003	Europa (Reino Unido)	8960	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	18%
Isolauri 1995	Europa (Finlandia)	2500	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana	15% 15%
Terry 2000	Europa (Suecia)	1123	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	16,7%
Valle 1999	Europa (Italia)	700	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana	7,7% 6,6%
Díaz-Rubio 2004	Europa (España)	8686	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	9,8%

Lazebnik 2009	Europa (Rusia)	7812	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	9% 7,6% 13,3%
Bor 2005	Europa (Turquía)	630	Pirosis \geq 1/semana Regurgitación \geq 1/semana Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	10% 15,6% 20%
Pan 2000	Asia (China)	2209	Pirosis \geq 1/semana	3,1%
Hu 2002	Asia (China)	2640	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	4,8%
Wong 2003	Asia (China)	1649	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	2,5%
Wong 2006 (Revisión)	Asia	-	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	2,5-6,7%
Li 2008	Asia (China)	15283	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	7,28%
Cho 2005	Asia (Corea)	1902	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	3,5%
Chen 2005	Asia (China)	3330	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	6,2%
Fujiwara 2005	Asia (Japón)	6035	Pirosis y/o regurgitación \geq 2/semana	6,6%
He 2010	Asia (China)	16091	Pirosis y/o regurgitación \geq 1/semana	5,2%

Tabla 1: Principales estudios de prevalencia de ERGE

Como se observa en la tabla 1, cuando se define la ERGE como la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana, existen importantes diferencias regionales en la prevalencia de la ERGE, especialmente entre los países considerados como occidentales y los países asiáticos, donde la prevalencia, sin conocerse con exactitud el motivo es marcadamente inferior (3;14).

Las diferencias entre poblaciones de países occidentales son mucho menores, siendo la prevalencia de ERGE en América del Norte del 19,8- 20%, y la Europa del 9,8-18% (3). Dentro de Europa se pueden encontrar diferencias entre las prevalencias de las poblaciones del norte de Europa y las del área Mediterránea, donde la prevalencia es ligeramente inferior.

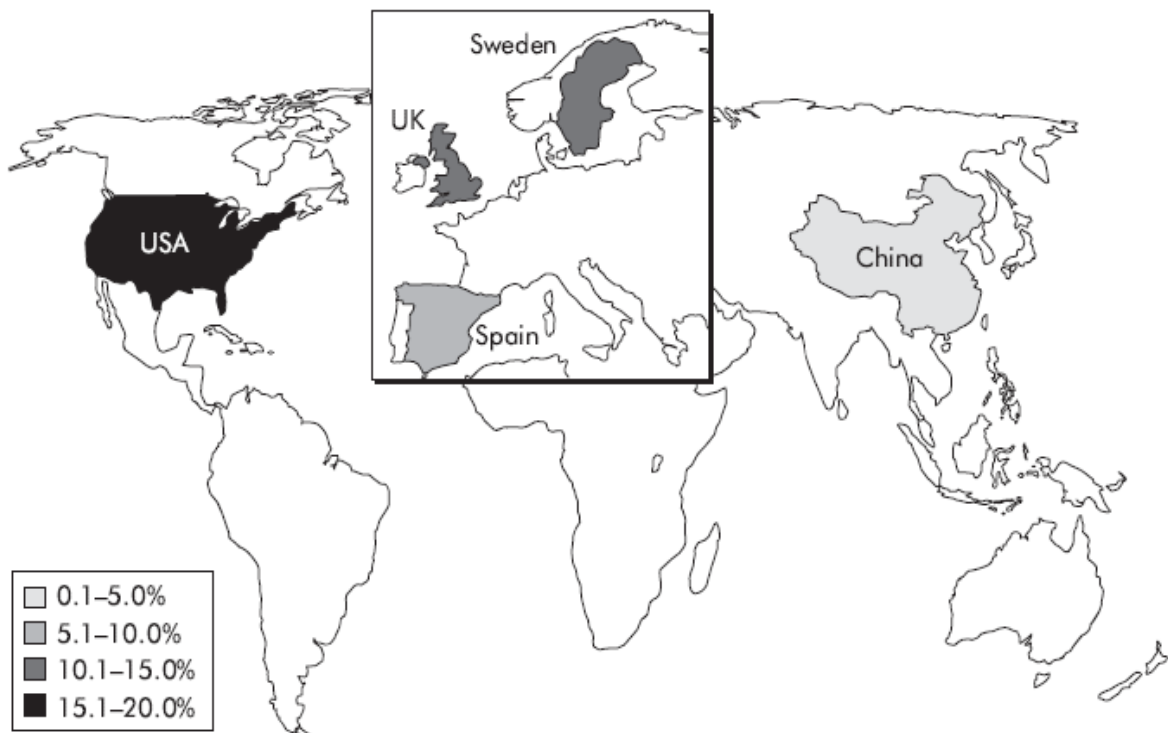


Figura 1: Prevalencia de ERGE a nivel mundial (3)

Con respecto a la prevalencia de la ERGE en España, el desarrollo y validación en los últimos años, de cuestionarios para evaluar la presencia de ERGE (15) ha permitido conocer más la epidemiología de esta enfermedad en nuestro país.

La prevalencia en España según un estudio realizado mediante encuesta telefónica a una muestra representativa de la población general de 40 a 79 años es de 9,8%, definiendo ERGE como presencia de síntomas al menos una vez a la semana (16). Otro estudio realizado en nuestro país en población general adulta estimó una prevalencia de ERGE más elevada, del 15%, definiendo ERGE como la presencia de síntomas al menos dos veces por semana (17), siendo según este estudio la prevalencia mensual de pirosis del 32% y la de regurgitación del 22% (17).

El hecho de que en nuestro país una alta proporción de pacientes con ERGE presentan manifestaciones atípicas de la enfermedad (18), puede dificultar el diagnóstico y hacer que infraestimemos la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Con respecto a la esofagitis, aunque las modificaciones endoscópicas de la mucosa esofágica se aceptan como signo estándar para el diagnóstico, es difícil definir su prevalencia por la ausencia de estudios poblacionales. En una muestra de 1000 personas de entre 20 y 81 años procedentes de dos municipios de Suecia a las que se les realizó una endoscopia, el 40% refirió síntomas de ERGE y el 15,5% presentaba esofagitis. Entre las personas con síntomas de ERGE, la esofagitis estaba presente en el 24,5%, pero el 36,8% de las personas con esofagitis no referían síntomas (19).

En los primeros estudios que utilizaron la monitorización ambulatoria del pH intraesofágico para definir ERGE se encontró que entre un 48 y un 79% de los pacientes con exposición ácida patológica tenían esofagitis (20;21). En una revisión de 1999,

quizás menos sujeta a errores de selección, se sugirió que la prevalencia de esofagitis entre la población que padece ERGE es escasa, dado que el 55 al 81% de los pacientes presenta la enfermedad con endoscopia negativa (22).

Respecto a la evolución de la prevalencia de la ERGE, una revisión sistemática reciente muestra que la prevalencia de ERGE se ha incrementado de manera importante en las dos últimas décadas (23).

1.3.2. DATOS DE INCIDENCIA

Conocer la incidencia real de la ERGE también es difícil, ya que no todos los estudios de incidencia utilizan la misma definición de ERGE y además no toda la población consulta por estos síntomas (3;24). Según diversos estudios, entre 6 y 8 de cada 10 personas con síntomas de ERGE nunca consultan a su médico por este motivo (25;26).

En Reino Unido, entre la población general de 2 a 79 años atendida en las consultas de atención primaria, se estima una incidencia de ERGE de 4,5 por 1000 personas al año (27). La incidencia en EEUU es bastante similar, con una incidencia estimada de 5,4 casos por 1000 personas y año (28). Si nos basamos en estas incidencias, que son en realidad incidencias de ERGE que consultan al médico, la incidencia media anual estimada en países occidentales es del 0,5% (3). En cambio, la incidencia real de la enfermedad es bastante mayor, habiéndose estimado en población española una incidencia semestral del 2,2% según un estudio que evaluaba mediante dos entrevistas separadas por 6 meses la tasa de aparición y desaparición de la ERGE (29).

Las mayores cifras de incidencia de ERGE se asocian con el embarazo, siendo la pirosis un síntoma habitual en el 48 al 79% de las embarazadas (30).

1.4. IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LA ERGE

Aunque la ERGE es una enfermedad generalmente benigna, la persistencia e intensidad de sus síntomas puede ocasionar una morbilidad considerable, y que las personas con ERGE tengan una peor calidad de vida que la población general (29;31;32).

Este deterioro de la calidad de vida repercute en el ámbito social y laboral (33-40), con una pérdida media de la productividad en el trabajo que podría llegar al 10%, similar al de otras enfermedades crónicas con la artritis y el dolor de espalda, pero también en el ámbito psicológico (41), habiéndose demostrado que hasta un tercio de los pacientes con ERGE tienen un alto nivel de estrés psicológico asociado (41).

Además la ERGE genera un enorme gasto sanitario, fundamentalmente en términos de consultas médicas, pruebas diagnósticas y tratamiento farmacológico (36;39). En un estudio realizado en España se observó que más del 28% de los pacientes con ERGE habían acudido al médico por sus síntomas en el último año, y de éstos, el 51,6% habían sido sometidos a algún tipo de exploración complementaria con finalidad diagnóstica. El número de visitas por personas con ERGE y año era de 0,94, lo que supone, dada la alta prevalencia de la ERGE en nuestro medio, un 7,2% de todas las consultas médicas que atiende un gastroenterólogo (39). Datos similares se han publicado en otros países occidentales donde la ERGE representa el 5% de las consultas en atención primaria (42).

1.5. HISTOPATOLOGIA DE LA ERGE

Para entender los cambios histopatológicos de la mucosa esofágica en la ERGE hay que conocer la histología del esófago.

El esófago está cubierto por un epitelio escamoso estratificado no cornificado, donde se puede distinguir una capa celular basal, que supone menos del 11,5% del grosor total del epitelio, y que contiene predominantemente células con elevada relación núcleo- citoplasma. Esta capa celular basal, que en la unión esofagogástrica está en continuidad con las células columnares del estómago, es el sitio de proliferación celular (43). Por encima de esta capa celular basal y hacia la superficie del epitelio escamoso en contacto con la luz, la capa de células basales se mezcla de forma abrupta con las células escamosas estratificadas, que muestran a medida que van migrando hacia la superficie un aplanamiento progresivo y elongación de sus núcleos.

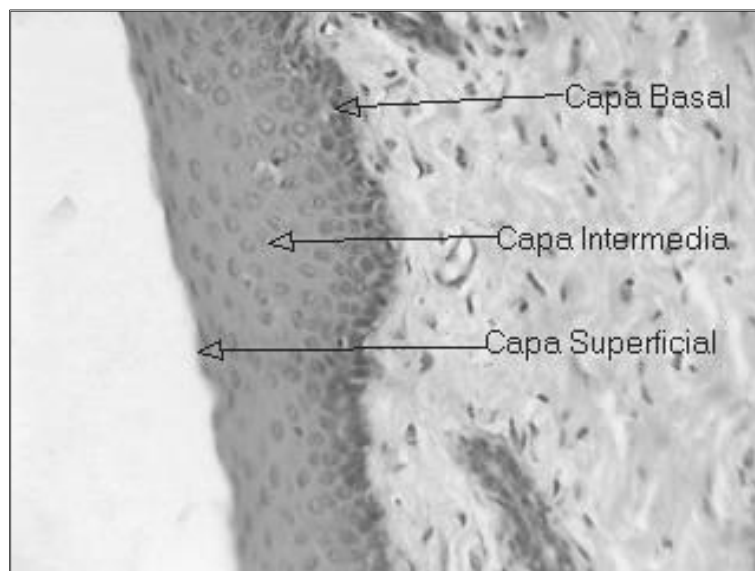


Figura 2: Epitelio del esófago

La ERGE puede causar cambios histopatológicos en el epitelio esofágico aun sin evidencia endoscópica de esofagitis. Estos son cambios por la reacción del epitelio, en respuesta a la infiltración de células inflamatorias que se producen en la esofagitis. Las modificaciones reactivas del epitelio causan hiperplasia de la zona basal y elongación de la papila, de manera que se extienden más de las dos terceras partes del camino hacia la superficie (44). Además, hay formas mitóticas aumentadas, vascularización del epitelio con vasos dilatados en las cúpulas de la papila, aumento de las papilas, pérdida de la orientación longitudinal de la superficie del epitelio y células en balón.

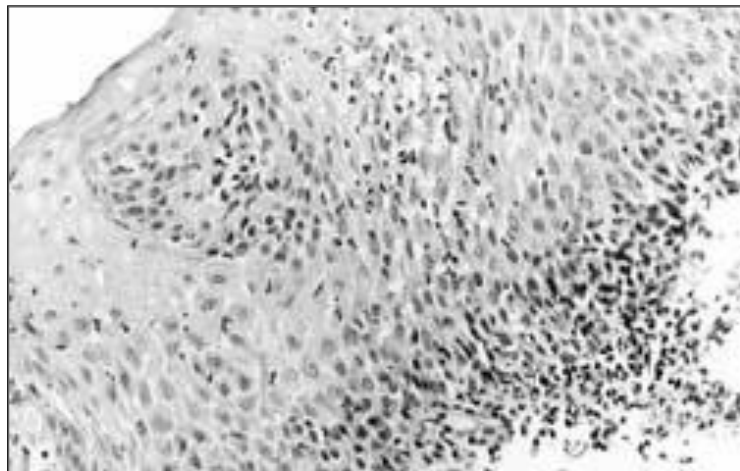


Figura 3: Esofagitis crónica

Cuando las erosiones de la mucosa son evidentes con la endoscopia, los hallazgos histopatológicos se acompañan de lesiones epiteliales graves, por lo general con infiltración neutrófila o eosinofílica.

Las posibles complicaciones de la esofagitis, como la estenosis péptica o el esófago de Barrett o los pólipos inflamatorios, son todas consecuencias del proceso de reparación (45;46).

1.6. FISIOPATOLOGIA DE LA ERGE

Desde 1935 sabemos que la base fisiopatológica de la ERGE es el exceso de exposición del esófago a las secreciones gástricas ácidas, pero aunque se conocen los diferentes mecanismos que pueden hacer que aumente esta exposición ácida del esófago (alteración en los mecanismos antirreflujo, retraso en el vaciamiento gástrico, disminución del aclaramiento esofágico del ácido, alteración en la resistencia tisular, etc.) seguimos sin conocer la causa íntima que produce tal alteración.

1.6.1. ALTERACION EN LOS MECANISMOS ANTIRREFLUJO

En condiciones normales la cantidad de contenido ácido que alcanza el esófago es mínimo, y esto es debido a la existencia de una potente barrera antirreflujo formada por mecanismos anatómicos y fisiológicos de la unión esofagogástrica.

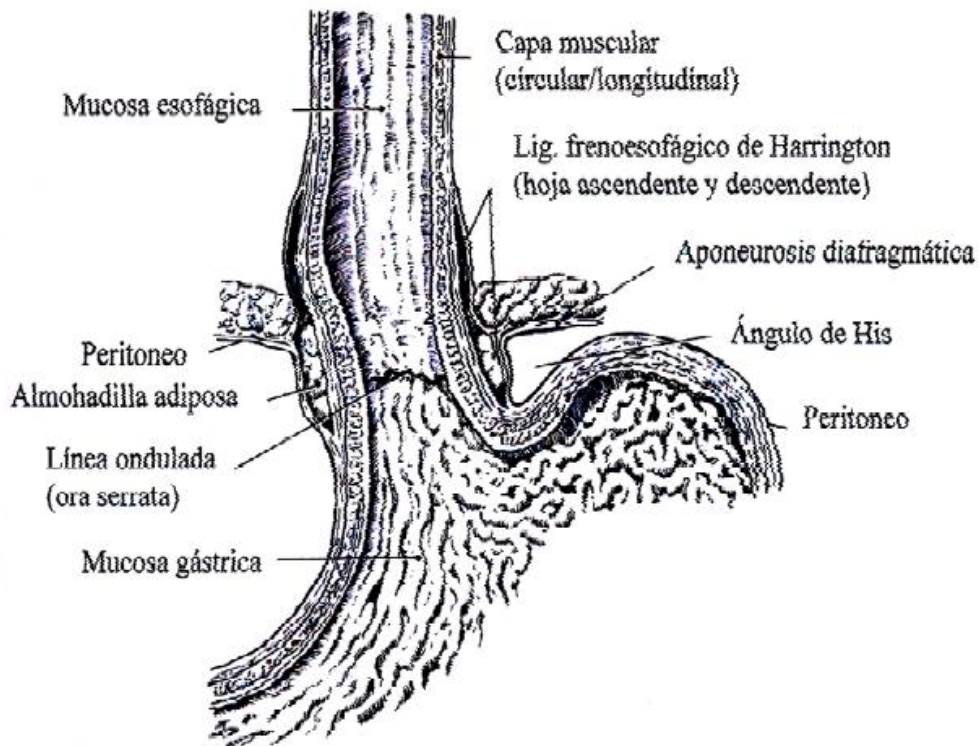


Figura 4: Anatomía de la unión esófago-gástrica

Los principales componentes de esta barrera antirreflujo son la presión intrínseca del esfínter esofágico inferior (EII), que constituye el componente fundamental de la barrera antirreflujo, la compresión extrínseca del EEI por el diafragma crural, que contribuye a mantener una zona de alta presión a nivel del EEI, la localización intraabdominal del EEI, que hace que cuando aumenta la presión intraabdominal se colapse primero el tubo de menor diámetro, es decir el esófago, la integridad del ligamento freno-esofágico, que impide el deslizamiento del esófago a través del hiato, y el mantenimiento del ángulo agudo de His entre el esófago distal y el estómago proximal, que cuando aumenta la presión intragástrica comprime la pared lateral del esófago y ayuda a mantener o incrementar la acción del EEI.

Probablemente no existe un único mecanismo responsable de la barrera antirreflujo, sino que la competencia de esta barrera antirreflujo es consecuencia de la suma de cada uno de estos elementos. Así, cuando estos mecanismos protectores se comprometen, el efecto se suma, generando un aumento en la exposición ácida por parte del esófago.

1.6.1.1. EEI HIPOTENSO

El EEI es, como ya se ha comentado, el factor más importante de la barrera antirreflujo. En términos fisiológicos el EEI es un segmento de 3 a 4 cm de músculo liso contraído de forma tónica en la unión gastroesofágica, es decir, es un esfínter funcional y no anatómico, que se comporta como una zona de alta presión en reposo.

Tras la deglución, en respuesta a la descarga neural iniciada por la deglución, el EEI se relaja rápidamente y permanece relajado hasta que la onda peristáltica iniciada con la deglución alcanza el final del esófago.

El tono en reposo del EEI varía en individuos normales entre 10 y 30mmHg, existiendo una variación temporal importante. Con la migración del complejo motor se producen aumentos importantes en la presión del EEI, alcanzando durante la fase III presiones de hasta 80mmHg. Además existen otras fluctuaciones menores, siendo menores las presiones en periodo postprandial y mayores durante el sueño (47).

Conociendo el funcionamiento fisiológico del EEI, es fácil entender que un EEI hipotenso o incompetente favorezca el aumento del RGE.

Se define como EEI incompetente aquel esfínter con una presión de reposo menor de 6 mmHg, una longitud abdominal menor de 1 cm y una longitud total menor de 2cm (48).

Las razones finales por las que el EEI se vuelve hipotenso se desconocen, pero si se sabe que muchos factores como la presión intraabdominal, la distensión gástrica, diversos péptidos y hormonas, diversos alimentos y muchos medicamentos afectan a la presión del EEI, provocando bien un aumento o una disminución de presión del EEI y por tanto, pudiendo ser responsables en parte de la aparición de síntomas de ERGE (Tabla 2).

	AUMENTO DE PRESIÓN DEL EEI	DISMINUCIÓN DE PRESIÓN DEL EEI
Hormonas	Gastrina Motilina Sustancia P	Secretina Colecistocinina Glucagón Polipéptido inhibidor gástrico Polipéptido intestinal vasoactivo Progesterona

	AUMENTO DE PRESION DEL EEI	DISMINUCIÓN DE PRESION DEL EEI
Agentes neuronales	Agonistas alfa-adrenérgicos Antagonistas beta-adrenérgico Agonistas colinérgicos	Antagonistas alfa-adrenérgicos Agonistas beta-adrenérgicos Antagonistas colinérgicos Serotonina
Fármacos	Metoclopramida Domperidona Prostaglandina F _{2α} Cisaprida	Nitratos Bloqueantes de canales de Ca Teofilina Morfina Meperidina Diazepam Barbitúricos
Alimentos	Proteínas	Grasas Chocolate Etanol Menta

Tabla 2: Factores que modifican la presión del EEI

El efecto de los fármacos que relajan el EEI sobre la aparición de la ERGE, se puso de manifiesto en un estudio sobre 2000 pacientes en el que se demostró que el 33% de los individuos que utilizaban fármacos relajantes del EEI de forma crónica presentaban síntomas de RGE, a diferencia del 16% de los controles (49).

Aunque hemos comentado que la disminución de presión del EEI es un mecanismo fundamental para la aparición de la ERGE, la realidad es que cuando se

mide la presión del EEI en sujetos con ERGE, sólo una minoría presenta una presión del EEI menor de 10mmHg (50;51). La explicación a esto está en la naturaleza dinámica del esfínter, que aunque tiene una presión de reposo en ayunas determinada, puede sufrir amplias oscilaciones de presión a lo largo del día en respuesta a múltiples factores. Por tanto, y teniendo en cuenta la naturaleza dinámica de la presión del EEI, la medición aislada de la presión del EEI en reposo, bajo condiciones de ayuno sólo es útil para la identificación de los pacientes con un EEI muy hipotenso, existiendo muchos pacientes con una presión en reposo del EEI dentro de límites normales, pero que probablemente tendrán a lo largo del día caídas de presión del EEI en respuesta a alimentos específicos, fármacos o ciertos hábitos como el consumo de tabaco (52).

1.6.1.2. RELAJACIONES TRANSITORIAS DEL EEI (RTEEI)

Las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) son relajaciones no inducidas por la deglución y a diferencia de las que ocurren tras la deglución, no se acompañan de peristaltismo esofágico, se asocian a inhibición diafragmática y persisten durante periodos prolongados, siendo lo habitual que duren más de 10 segundos (53;54).

Las relajaciones transitorias del EEI son el mecanismo más frecuente de reflujo en pacientes que tienen una presión normal en esa zona ($> 10\text{mmHg}$), justo antes de producirse el episodio de reflujo.

Las RTEEI no son por sí mismas una condición patológica, de hecho, el número de RTEEI registradas en sujetos con ERGE y sin ERGE es similar, pero se ha visto que los pacientes con ERGE tienen con más frecuencia que los sujetos sin ERGE reflujo ácido durante las relajaciones transitorias del EEI (55).

El estímulo principal para la producción de estas RTEEI es la distensión del estómago proximal, lo que no sorprende, ya que se trata del mecanismo fisiológico del eructo (56;57). La distensión gástrica activa los mecanorreceptores vagales aferentes en el cardias gástrico, que se proyectan hacia el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico y de forma secundaria hacia el núcleo motor dorsal del vago (57).

1.6.1.3. ALTERACIONES EN EL ESFÍNTER DIAFRAGMÁTICO, HERNIA HIATAL Y OTRAS VARIABLES ANATÓMICAS

Aunque el EEI es el principal componente de la barrera antirreflujo, los demás componentes de la barrera antirreflujo también pueden jugar un papel en la aparición de ERGE.

Este es el caso del diafragma crural que de manera independiente al EEI puede actuar como esfínter, y así se puso de manifiesto en un estudio manométrico en el que analizaba la presión dentro del canal hiatal en pacientes con esofagectomía distal. Se observó que, a pesar de la eliminación del músculo liso del EEI, persistía una presión de alrededor de 6mmHg dentro del canal hiatal (58).

La hernia hiatal es la protrusión de una parte del estómago en la cavidad torácica. La forma más común es la hernia hiatal por deslizamiento, que es la que con frecuencia se asocia a ERGE. Las hernias paraesofágicas y mixtas son menos frecuentes.

Los pacientes con hernia hiatal presentan un daño progresivo de los componentes diafragmáticos de la unión esofagogástrica proporcional a la extensión del hernia (59). Pero la hernia hiatal no sólo favorece el RGE por afectación del

componente diafragmático del esfínter, sino que también reduce la longitud de la zona de alta presión de la unión esofagogástrica atribuible al EEI intrínseco (59).

Además, la hernia hiatal puede predisponer al RGE al aumentar la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI y el reflujo ácido asociado (60). Esto se demostró en un estudio llevado a cabo en el año 2000 en el que se usó la infusión intragástrica de aire para provocar RTEEI, observándose que la frecuencia de RTEEI originada por este estímulo era directamente proporcional a la extensión de la hernia hiatal (61). Además en este estudio se puso de manifiesto que a diferencia de lo que ocurre en individuos sin ERGE o con ERGE pero sin hernia, donde no hay apenas reflujo asociado a la relajación del EEI durante la deglución, en sujetos con ERGE y hernia, esta relajación del EEI secundaria a la deglución es responsable del 50% de los episodios de reflujo (61).

A pesar de todo lo dicho, la realidad es que sólo una pequeña proporción de pacientes con hernia hiatal padece una ERGE, de modo que la sola presencia de hernia hiatal no implica la existencia de RGE patológico (48).

1.6.2. RETRASO EN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO

El retraso en el vaciamiento gástrico podría exacerbar la ERGE porque la distensión gástrica supone un aumento del gradiente de presión esofagogástrica, un aumento del volumen gástrico y por tanto del posible volumen del reflujo, un aumento de la frecuencia de RTEEI y un aumento de la secreción ácida gástrica (62).

Sin embargo, una extensa revisión de 30 estudios publicados sobre el tema concluye que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con ERGE tienen un retraso

significativo en el vaciamiento gástrico y otros tienen incluso un vaciamiento acelerado (63).

Este hallazgo junto con la observación de que la mayoría de los pacientes con gastroparesia funcional no tienen esofagitis simultánea, hace más probable que el retraso del vaciamiento gástrico sea un cofactor que exacerba la ERGE más que la causa de ERGE por sí sola.

1.6.3. DISMINUCIÓN DEL ACLARAMIENTO DE ÁCIDO DEL ESÓFAGO

Al igual que el RGE es una condición fisiológica, existen mecanismos fisiológicos encargados de aclarar el ácido del esófago. Hasta ahora hemos visto que la ERGE se puede producir por aumento del RGE, pero también puede estar producido por una disminución en los mecanismos de aclaramiento, sin necesidad de que exista un RGE patológico.

Se denomina tiempo de aclaramiento de ácido del esófago al tiempo en que la mucosa esofágica permanece acidificada con un pH menor de 4 después de un episodio de reflujo ácido, y existen estudios que sugieren que un aumento en el tiempo de aclaramiento de ácido se correlaciona con la severidad de la esofagitis y la presencia de esófago de Barrett (64-66).

La eliminación del ácido comienza con el peristaltismo, que vacía el líquido refluido al esófago, y se completa con la neutralización del ácido residual por la deglución de la saliva. El ritmo típico de salivación es de 0.5 ml/min (67), y se requieren alrededor de 7ml de saliva para neutralizar 1 ml de ácido clorhídrico 0,1N.

Cuando el vaciamiento esofágico es normal, las sustancias que incrementan la salivación aceleran la eliminación de ácido mientras que la hiposalivación hace más lenta la eliminación del ácido.

Aunque la salivación cede durante el sueño (68), se llega a alcanzar algo de eliminación del ácido por la secreción de bicarbonato de las glándulas de la submucosa esofágica (69).

Las dos causas principales de retraso en el aclaramiento esofágico son el trastorno en el vaciamiento esofágico y la alteración en la función de la saliva.

1.6.3.1. ALTERACIÓN EN EL VACIAMIENTO ESOFÁGICO

Las alteraciones del vaciado esofágico en la ERGE se infirieron a partir de la observación de que los síntomas de reflujo gastroesofágico mejoran al adoptar la bipedestación, maniobra que por efecto de la gravedad, aumenta el vaciamiento de líquidos.

Se han identificado dos mecanismos de alteración en el vaciamiento esofágico: la disfunción peristáltica (70) y la hernia hiatal. La hernia hiatal retrasa el vaciamiento gástrico por producirse reflujo de líquido desde el saco herniario durante la deglución (71-73), fenómeno que se ha llamado rereflujo.

1.6.3.2. ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN DE LA SALIVA

La saliva, aunque no es el mecanismo principal de aclaramiento esofágico, influye en la fase final de la eliminación de ácido del esófago, ya que como se ha comentado anteriormente neutraliza el ácido residual en el esófago. La reducción de la salivación durante el sueño (74), es por ejemplo una de las razones de que los episodios

de reflujo durante el sueño o inmediatamente antes de dormirse se asocian con tiempos de eliminación del ácido muy prolongados. De manera similar, la xerostomía crónica se asocia con exposición ácida prolongada y esofagitis (75).

Además de bicarbonato, responsable del 50% del efecto neutralizante de la saliva, la saliva contiene factores de crecimiento que tienen la capacidad de aumentar la reparación de la mucosa. El factor de crecimiento epidérmico (FCE) producido en las células del conducto submaxilar y en las glándulas duodenales de Brunner se han estudiado en profundidad, observando que la FCE brinda citoprotección contra los irritantes, mejora la cicatrización de la úlcera gastroduodenal y disminuye la permeabilidad de la mucosa esofágica para los iones hidrógeno (76-78).

Sin embargo puesto que no se ha demostrado que exista diferencia en la concentración de FCE en los pacientes con esofagitis o metaplasia de Barrett (79;80), no se puede asegurar que las alteraciones de la secreción de factores de crecimiento sean importantes en la patogénesis del RGE.

1.6.4. ALTERACIONES EN LA RESISTENCIA TISULAR Y MEDIADORES DE LAS LESIONES TISULARES

Para protegerse del RGE fisiológico la mucosa esofágica posee varias defensas morfológicas y fisiológicas contra la acidificación celular, que en conjunto se las denomina resistencia tisular.

Desde el punto de vista conceptual, la resistencia tisular puede subdividirse en preepitelial, epitelial y postepitelial (81).

1.6.4.1. Defensa preepitelial.

La defensa preepitelial si bien es importante en el estómago y en el intestino delgado desempeña un papel mínimo en el esófago (82). Está constituida por una capa de moco que hace más lenta la retrodifusión de los iones hidrógeno, una fina película de agua no agitada (capa acuosa), que tapiza la superficie de las células epiteliales y en la que se genera un microambiente alcalino debido al bicarbonato procedente de la saliva y por la secreción de glándulas submucosas (48).

1.6.4.2. Defensa epitelial.

El epitelio esofágico posee una capa de 25 a 30 células de espesor de epitelio escamoso no queratinizado dividido en una capa basal proliferativa (estrato basal), una capa en la zona media de células escamosas metabólicamente activas (estrato epidérmico espinoso) y una capa de 5 a 10 células de espesor de células escamosas muertas (estrato epidérmico córneo). Además, el epitelio contiene glándulas submucosas que secretan bicarbonato en la submucosa, en la mucosa y en la luz (83).

El epitelio proporciona una barrera estructural que retarda la difusión del ácido y una barrera metabólica, ya que los iones hidrógeno son neutralizados por el bicarbonato secretado por las glándulas submucosas tanto en el espacio intercelular como en el citoplasma. Esto es posible gracias a la existencia de un epitelio cerrado compuesto por membranas celulares, uniones firmes y una matriz glucoproteíca intercelular que retrasa la difusión de ácido y pepsina a través de la membrana celular apical y el espacio intercelular (84). Esta matriz intercelular está formada por proteínas, fosfatos e iones bicarbonato que amortiguan los iones hidrógeno que atraviesan la superficie y alcanzan la matriz.

1.6.4.3 Defensa postepitelial.

La defensa postepitelial está constituida por la perfusión vascular que interactúa con los mecanismos de defensa epitelial por medio de la provisión de nutrientes y bicarbonato y a través de la retirada de los iones hidrógeno. El aumento en la perfusión vascular está mediado por la liberación de óxido nítrico e histamina (85).

El ácido luminal ataca el epitelio esofágico, daña las uniones intercelulares y permite la penetración del ion hidrógeno, lo que finalmente conduce a la acidificación del espacio intercelular. La evidencia de este aumento de la permeabilidad está indicada por los hallazgos con microscopio electrónico de una dilatación de los espacios intercelulares. Cuando se excede la capacidad amortiguadora del espacio intercelular se produce acidificación del citosol celular vía membrana basolateral. Esta acidificación del citosol es el proceso crucial responsable del edema celular (células en balón) y la muerte celular.

Aunque el responsable final del daño epitelial son los iones hidrógeno otros componentes de la secreción gástrica como la pepsina o las sales biliares tienen un papel coadyuvante (86), así por ejemplo la pepsina facilita el daño esofágico alterando las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que permite acceder al ácido al espacio intercelular.

Derivado de esta explicación, podría pensarse que los pacientes con mayor acidez de la secreción gástrica tendrán mayor daño mucoso a consecuencia del RGE, sin embargo se ha visto que los parámetros de secreción basal y máxima de ácido y pepsina son similares en pacientes con o sin esofagitis y que la gravedad de la esofagitis no se relaciona con ninguno de estos parámetros de secreción (87).

Aunque no son propiamente mecanismos fisiopatogénicos de la ERGE, hay dos factores que clásicamente se han relacionado con la ERGE, y por lo tanto los comentaré en este apartado. Estos factores son el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la infección por *Helicobacter pylori*.

1.6.5. AINES

Aunque actualmente la relación entre AINES y ERGE es controvertida, diversos estudios han sugerido una asociación entre AINES y las estenosis pépticas (88). El-Serag informó una odds ratio pequeña pero significativa de 1,4, para la esofagitis por reflujo en una gran población de veteranos que utilizaban AINES (89).

1.6.6. *HELICOBACTER PYLORI*

El papel que desempeña *Helicobacter pylori* en la ERGE merece también una atención especial, porque durante años se ha creído que existía una relación inversa entre infección por *H. pylori* y ERGE. Esta creencia se basa en unos primeros estudios que revelaban que los pacientes con ERGE y esofagitis son menos propensos a tener infección por *Helicobacter pylori* (90) y que la infección también se asocia con disminución en la prevalencia de metaplasia de Barrett (91).

Además, se publicaron diversos estudios en los que se sugería que la erradicación de *H. pylori* aumentaba la incidencia de esofagitis (92) y reflujo gastroesofágico patológico (93;94). Datos adicionales sugirieron que la infección por *H. pylori* aumenta la eficacia del tratamiento antisecretor para resolver la esofagitis y mantener su remisión (95;96).

En cambio, en estudios recientes no se ha podido demostrar esta asociación (97-103), por lo que parece que no existe una asociación entre erradicación del *Helicobacter pylori* y aumento de la ERGE (104), y en el caso de que la hubiese, no tendría ninguna importancia clínica (105).

La creencia actual es que *H. pylori* puede inhibir o exacerbar el reflujo ácido dependiendo de cómo afecte la infección al estómago (4;106). La gastritis distal incrementa la producción de ácido gástrico y en este caso la erradicación de *H. Pylori* reduciría el riesgo de úlcera péptica y también la producción de reflujo ácido (4). Por el contrario, cuando la infección por *H. pylori* condiciona una gastritis atrófica generalizada, disminuye la producción de ácido gástrico y por tanto, la erradicación de *H. Pylori* puede incrementar la gravedad del reflujo (4).

1.7. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Aunque durante décadas se ha considerado a la ERGE como un todo continuo que puede comenzar con síntomas muy leves de reflujo y con el paso del tiempo evolucionar a la aparición de lesiones esofágicas de diversa intensidad hasta llegar a transformarse en esófago de Barrett, hoy en día se cree que la ERGE tiene diferentes formas de presentación y evolución desde un principio (1;107), y se sabe que la gravedad y duración de los síntomas guarda poca relación con la presencia y gravedad de la esofagitis (4;7).

Según este nuevo concepto existen tres formas diferentes de la enfermedad, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, enfermedad por reflujo

gastroesofágico erosiva y esófago de Barrett, pudiendo manifestarse cada una de ellas con síntomas típicos o atípicos, y asociándose todas ellas a aparición de complicaciones independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

Es raro que la forma no erosiva evolucione a esofagitis erosiva, de la misma forma que tampoco es frecuente que la forma erosiva o esofagitis progrese a esófago de Barrett (1;108-110).

Cundo hablamos de ERGE hay que tener en cuenta que sólo es ERGE aquella enfermedad en la que los síntomas son producidos por reflujo patológico, predominantemente ácido desde el estómago, para distinguirla de la recientemente redefinida *pirosis funcional* (111), que es una enfermedad funcional del esófago, en la que los síntomas de RGE no se pueden correlacionar con exposiciones ácidas patológicas. El mecanismo fisiopatológico de esta entidad se ha postulado que es la hipersensibilidad visceral.

1.7.1. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO NO EROSIVA

Implica la existencia de RGE sintomático sin lesiones esofágicas ni de otras estructuras. Además puede presentarse sin que exista en la pHmetría evidencia de RGE patológico (110).

Esta forma de enfermedad es la más frecuente, y supone entre el 40 y el 60 % de los pacientes con ERGE (109;112).

Aunque no es frecuente, en un 20% de los casos puede evolucionar a enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva (113;114).

1.7.2. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EROSIVA

Implica la existencia de un proceso inflamatorio agudo o crónico, de la mucosa esofágica, es decir la existencia de lesión anatomopatológica. La ERGE erosiva o también llamada esofagitis péptica se manifiesta desde el punto de vista macroscópico con un enrojecimiento de la mucosa por hiperemia, fragilidad, áreas de erosión y zonas de leucoplasia. Desde el punto de vista microscópico, las alteraciones pueden ir desde infiltración polimorfonuclear de la lámina propia, hiperplasia de la capa basal y elongación de las papilas hacia la superficie en la esofagitis leve, hasta la congestión y ulceración, con presencia de exudados y hemorragias en las formas más graves (1).

Esta forma de enfermedad representa el 30-50% de los pacientes con ERGE (113).

La mayoría de los casos de esta forma de enfermedad son crónicos y recidivantes, de modo que aunque con tratamiento adecuado puede curarse la esofagitis, hasta el 80% recurren tras la retirada del tratamiento, siendo esta recurrencia más frecuente en los tres primeros meses tras la retirada del tratamiento (115;116).

Las lesiones cursan de modo independiente a los síntomas (4;7) y como se ha comentado anteriormente, no necesariamente progresan hacia el desarrollo de lesiones más graves o complicaciones. De hecho, sólo un 10-20% de los pacientes presentará complicaciones a corto plazo (108;117).

Aunque existen varias clasificaciones endoscópicas de la esofagitis, quizás la más utilizada en nuestro medio es la clasificación de los Ángeles (118), que clasifica las lesiones erosivas del esófago en cuatro grados de la A a la D, que van de menor a mayor gravedad.

A	Una o más roturas de la mucosa de menos de 5mm de longitud limitadas a los pliegues de la mucosa
B	Una o más roturas de la mucosa de más de 5mm de longitud limitadas a los pliegues de la mucosa pero no continuadas entre las partes superiores de dos pliegues
C	Roturas de la mucosa continuadas entre las partes superiores de dos o más pliegues que afectan a menos del 75% de la circunferencia esofágica
D	Roturas de la mucosa que afectan al 75% o más de la circunferencia esofágica

Tabla 2: Clasificación de Los Ángeles de la esofagitis

1.7.3. ESÓFAGO DE BARRETT

Supone alrededor de una 10% de los pacientes con ERGE (1;119;120), y es consecuencia de un intento de la mucosa esofágica de mantener su defensa desarrollando una metaplasia columnar especializada de “tipo intestinal” (121).

Se considera esófago de Barrett cualquier extensión, determinada endoscópicamente, de metaplasia columnar localizada en el esófago distal cuando la biopsia demuestre una arquitectura histológica de epitelio de tipo intestinal especializado (122;123). De acuerdo a la longitud de la metaplasia intestinal, se distinguen dos tipos: esófago de Barrett largo, cuando el segmento de metaplasia intestinal es superior a 3 cm y esófago de Barrett corto cuando el segmento de metaplasia es inferior a 3 cm. El primero, parece tener un mayor riesgo de transformación maligna (124;125).

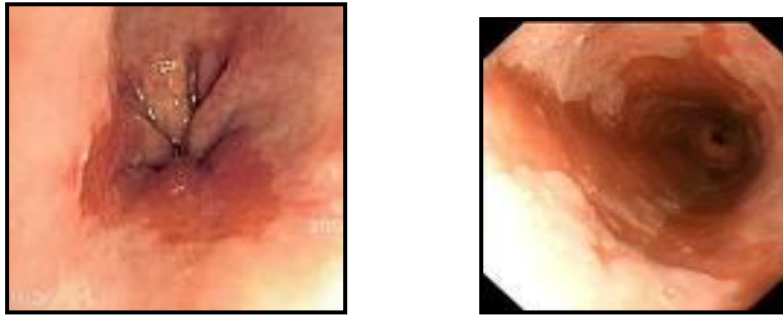


Figura 5: Imagen endoscópica de esófago de Barrett corto y largo

La presencia de esófago de Barrett constituye el único factor de riesgo bien estudiado para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (126-131), con una incidencia variable entre el 0,22 y el 1,92 % tras un año de seguimiento (132;133).

En general, se admite que el riesgo para desarrollar un adenocarcinoma en pacientes con áreas de metaplasia de Barrett, es entre 30 y 125 veces más alto que el resto de la población (134).

Con frecuencia los pacientes con esófago de Barrett no presentan síntomas de ERGE o éstos son leves, habiéndose relacionado este hecho con la insensibilidad al ácido del revestimiento epitelial del esófago de Barrett (4;135).

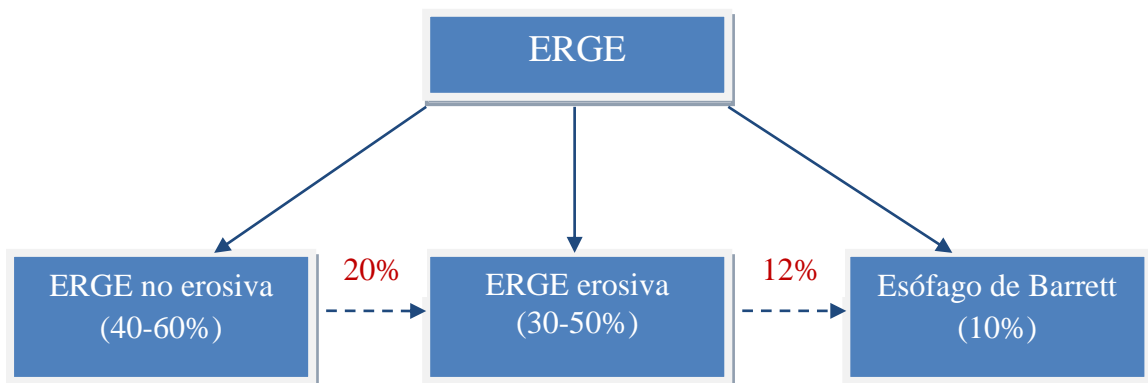


Figura 6: Clasificación de la ERGE

1.8. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA ERGE

Se han estudiado muchos posibles factores asociados a la ERGE, demostrándose en algunos casos una clara asociación y con resultados contradictorios en otros casos.

1.8.1. FACTORES AMBIENTALES

Se ha demostrado que el tabaco (28;136-139), el alcohol (28;138) y algunos fármacos como los anticolinérgicos son factores asociados a la ERGE, y que existen ciertos fármacos como los anticonceptivos orales y las hormonas de la terapia hormonal sustitutiva que se asocian a menor riesgo de ERGE (113).

Para otros muchos factores estudiados como posibles factores asociados a la ERGE, no se ha podido demostrar la asociación. Este es el caso de alimentos como la grasa, chocolate, menta, cebolla, cítricos, tomate o el café (113), en el que algún estudio ha encontrado incluso una relación inversa (16), basado en que los paciente con ERGE evitan el consumo de café.

Tampoco se ha logrado demostrar la asociación de ERGE con el volumen de comida o el intervalo entre ingestas, ni con fármacos como el ácido acetil salicílico, otros AINE, benzodiazepinas, antagonistas del calcio, nitratos y corticosteroides (113).

En cuanto al ejercicio, se considera que el ejercicio físico intenso puede ser un factor de riesgo que exacerba los síntomas de la ERGE (140), pero en cambio existen estudios donde se demuestra que la realización de ejercicio físico regular varias veces a la semana podría ser una medida protectora (139).

1.8.2. FACTORES GENÉTICOS

Dos trabajos bien diseñados han puesto de manifiesto la influencia genética en la ERGE, uno de ellos analizando la concordancia de prevalencia de la ERGE entre gemelos monocigóticos (42%) y entre gemelos heterocigóticos (26%) (141), y otro evaluando la asociación de ERGE con la presencia de síntomas esofágicos o gástricos en familiares de primer grado (137).

1.8.3. FACTORES DEMOGRÁFICOS

Son claros factores asociados a la ERGE el embarazo y el IMC (113;142) como veremos más adelante, no habiéndose demostrado esta asociación o existiendo resultados contradictorios para otros factores estudiados como el sexo (14), la edad (7;113;139;143;144), la raza o la condición socioeconómica.

Con respecto al sexo, aunque no hay diferencias de prevalencia de síntomas de ERGE entre hombres y mujeres, tanto la esofagitis (7) como el esófago de Barrett (145) son mucho más frecuentes en hombres que en mujeres, con proporciones de 2:1-3:1 en el caso de la esofagitis y de hasta 10:1 en el caso del esófago de Barrett.

En cuanto a la raza, aunque la menor prevalencia de ERGE en poblaciones asiáticas que en poblaciones occidentales (146) sugiere que las diferencias étnicas y raciales podrían estar implicadas en la enfermedad, esto se ha de interpretar con cautela por la dificultad de comparar estudios con diferentes definiciones y metodologías (147).

1.8.4. COMORBILIDAD

Varios estudios han demostrado comorbilidad entre la ERGE y el Síndrome de Intestino Irritable (SII) (148;149), la litiasis biliar, la ansiedad y la depresión y diversos síntomas psicósomáticos (16;113).

El embarazo, sin ser considerado una comorbilidad, es un factor de riesgo importante para sufrir ERGE (150). La ERGE en el embarazo comienza ya en el primer trimestre y se relaciona con el aumento en los niveles de progesterona que promueven cambios en la motilidad esofágica, como disminución de la presión del EEI y enlentecimiento del vaciado gástrico (151-156). Además de estos cambios en la motilidad, el embarazo supone un agrandamiento del útero y por tanto un aumento de la presión intraabdominal y del gradiente de presión gastroesofágico(157).

FACTORES ESTUDIADOS	TIPO ASOCIACIÓN (+: Positiva, -: Negativa, +/-: No demostrada)
FACTORES AMBIENTALES	
Tabaco	+
Alcohol	+
Café	+/-
Grasa, chocolate, cebolla, cítricos, menta y tomate	+/-
Fármacos anticolinérgicos	+
AAS, BZD, Antagonistas del Ca, nitratos, corticoides	+/-
ACO, THS	-
FACTORES GENÉTICOS	
Hª familiar de ERGE	+
FACTORES DEMOGRÁFICOS	
Edad	+/-
Sexo	+/-
Embarazo	+
IMC	+
Nivel educativo	-

FACTORES ESTUDIADOS	TIPO ASOCIACIÓN (+: Positiva, -: Negativa, +/-: No demostrada)
COMORBILIDAD	
SII	+
Litiasis biliar	+
Ansiedad y depresión	+
Síntomas psicósomáticos	+

Tabla 3: Factores asociados a la ERGE

1.9. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque está ampliamente aceptado que la ERGE es uno de los trastornos más prevalentes en gastroenterología, hay poco consenso sobre la definición de ERGE o sobre la historia natural del trastorno. Esta dificultad es consecuencia de la heterogeneidad de los síntomas atribuibles a la ERGE y a la carencia de una definición universalmente aceptada.

Los síntomas más frecuentes de ERGE, y por tanto los incluidos en las definiciones de ERGE son la pirosis y la regurgitación, pero ni siquiera estos síntomas considerados como síntomas típicos aparecen en el 100% de los pacientes con ERGE. La pirosis aparece en el 75% de los sujetos con ERGE y la regurgitación en un 40-50% (109), por lo que existe un grupo de pacientes que o bien no tienen manifestaciones de la enfermedad o presentan otros síntomas menos comunes de la enfermedad, denominados síntomas atípicos.

1.9.1. SÍNTOMAS TÍPICOS

Los síntomas típicos de la ERGE son como hemos comentado la pirosis y la regurgitación ácida (2;158).

1.9.1.1. PIROSIS

La pirosis es el síntoma principal de la ERGE y se caracteriza por una sensación incómoda de quemazón o ardor retroesternal que se origina en el epigastrio y puede irradiarse hacia el cuello. Es un síntoma intermitente, siendo más frecuente su aparición en los 60 minutos posteriores a la ingesta, especialmente tras la ingesta de determinados alimentos como grasas, cítricos, chocolate, café o alcohol, o durante el ejercicio y en decúbito supino, y es característico que se alivie momentáneamente con la ingesta de agua o de forma más prolongada tras la administración de un antiácido.

La pirosis es considerada un síntoma típico e incluido en las definiciones de ERGE no sólo por la alta frecuencia con la que aparece, sino también por ser uno de los síntomas que más deteriora la percepción individual de calidad de vida. En general los individuos con pirosis dos o más veces a la semana refieren deterioro de su calidad de vida (159).

Aunque existe una correlación entre la frecuencia de la pirosis, el grado de exposición esofágica al ácido y la presencia de una lesión extensa de la mucosa (160), ésta se encuentra lejos de ser perfecta (161), habiéndose demostrado en algunos pacientes con esofagitis severa o esófago de Barrett ausencia de pirosis (162).

1.9.1.2. REGURGITACIÓN

La regurgitación es el retorno del contenido esofágico o gástrico sin esfuerzo hacia la faringe sin náuseas o arcadas. Los pacientes notan la presencia de un líquido ácido o quemante en la garganta o la boca que puede contener partículas de alimento no digerido. La inclinación hacia delante, los eructos o cualquier maniobra que aumente la presión intraabdominal pueden provocar regurgitación.

1.9.2. SÍNTOMAS ATÍPICOS

Existe una larga lista de síntomas atípicos de la ERGE, aunque quizás, de todos ellos los más importantes por su prevalencia (18), o por el diagnóstico diferencial que plantean son la disfagia, la sialorrea, la sensación de distensión o globo faríngeo, la odinofagia, la laringitis posterior, el asma, la tos crónica y el dolor torácico.

Cuando se analiza la relación de los síntomas atípicos con los episodios de RGE registrados en pHmetría de 24h, se observa que la mayoría de los episodios de síntomas típicos (64%) no se relacionan con los episodios de RGE patológico.

Con respecto a la prevalencia de estos síntomas atípicos, un reciente estudio en nuestro medio mostró que casi el 80% de los pacientes con ERGE han presentado en el último año algún síntoma de ERGE (18). En este estudio se puso también de manifiesto que los síntomas atípicos son más frecuentes entre aquellos que refieren síntomas típicos de ERGE (87,8%) que en aquellos sin síntomas típicos (52,5%), y que existe una asociación entre ciertos síntomas atípicos como el dolor torácico, la disfagia, la dispepsia, los eructos y la sensación de globo faríngeo y los síntomas típicos (18).

Área otorrinolaringológica	Sinusitis
	Otitis
	Faringitis
	Laringitis posterior
	Leucoplaquia recurrente
	Paquidermia laríngea
	Laringomalacia
	Globo histérico
	Cáncer de laringe y faringe
Área broncopulmonar	Bronquitis
	Asma
	Neumonías por aspiración
	Bronquiectasias
	Fibrosis Pulmonar idiopática
	EPOC
Miscelánea	Erosiones dentales
	Halitosis
	Apnea del sueño
	Dolor torácico no cardíaco
	Eructos
	Disfagia
	Dispepsia

Tabla 5: Manifestaciones atípicas de la ERGE

1.9.2.1. DISFAGIA.

La disfagia es la dificultad para tragar o la sensación consciente del paso del bolo a través del esófago. Aparece en más del 30% de los individuos con ERGE (163),

y puede ser debida a estenosis péptica, anillo de Schatzki (anillo B), disfunción peristáltica (163) o simple inflamación de la mucosa.

Cuando la disfagia es debida a hipoperistaltismo esofágico, el paciente suele presentar una disfagia paradójica, definida como la disfagia para líquidos exclusivamente o disfagia simultánea para sólidos y líquidos. En cambio, cuando la disfagia es debida a lesiones orgánicas, la disfagia es generalmente progresiva, inicialmente para sólidos y posteriormente para líquidos.

Otras veces aparece en ausencia de cualquiera de estas anormalidades siendo posiblemente el resultado de una sensibilidad anormal al movimiento del bolo durante el peristaltismo. Cuando la disfagia es persistente y/o progresiva se debe considerar síntoma de alarma de estenosis y/o cáncer.

1.9.2.2. SIALORREA.

La sialorrea es la salivación excesiva, y en el contexto de la ERGE es consecuencia de un reflejo vagal natural desencadenado por la acidificación esofágica, con el fin de neutralizar el ácido del esófago.

1.9.2.3. SENSACIÓN DE GLOBO FARINGEO.

La sensación de globo faríngeo o globus es la sensación persistente o intermitente y no dolorosa de nudo o bulto en la garganta independiente de la deglución. Aunque se ha especulado que la exposición del esófago distal al ácido puede inducir una contracción del esfínter esofágico superior, ocasionando la sensación de globo faríngeo, esta teoría no se ha demostrado en estudios clínicos. En nuestro medio, la sensación de globo faríngeo aparece en el 20% de los sujetos con ERGE (18).

1.9.2.4. ODINOFAGIA.

La odinofagia es la presencia de dolor durante la deglución, generalmente a nivel retroesternal. No es un síntoma frecuente en la ERGE y cuando aparece, se suele relacionar con la presencia de úlceras esofágicas o erosiones profundas.

1.9.2.5. LARINGITIS POSTERIOR.

En 1968 Cherry por primera vez señalaba que el reflujo era un factor predisponente en la alteración de la mucosa laríngea (164), con un espectro de enfermedades que abarca ronquera crónica, eritema y edema laríngeo posterior, úlceras y granulomas de las cuerdas vocales.

Las manifestaciones otorrinolaringológicas de la ERGE se deben al reflujo de ácido hasta el esófago proximal y desde ahí a la hipofaringe (165-167).

Se estima que entre el 4 y el 10% de los pacientes evaluados por los especialistas en otorrinolaringología tienen una enfermedad relacionada con el reflujo gastroesofágico (168) y su prevalencia entre sujetos con ERGE es del 10 % (169).

La laringitis es dos veces más frecuente en aquellos que presentan esofagitis que en aquellos con ERGE pero sin lesión de la mucosa (170).

1.9.2.6. ASMA.

El asma es una manifestación del ERGE hasta en el 4,8% de los pacientes (169). En un reciente estudio en nuestro medio, el 9,4% de los sujetos con manifestaciones típicas de ERGE presentaban también asma (18).

La asociación entre asma bronquial y ERGE es evidente, observándose una prevalencia de pirosis y regurgitación entre los pacientes asmáticos mucho mayor que en los pacientes sin asma (171), y una alta prevalencia de exposición esofágica al ácido en asmáticos (172;173), pero aunque la asociación es clara, no está tan claro si la ERGE es la causa del asma, ya que parece que el efecto de la presencia de ácido esofágico sobre la función pulmonar es mínimo (174) . No obstante, a pesar de estos cambios mínimos está demostrado que el tratamiento de la ERGE en pacientes asmáticos mejora los síntomas respiratorios (175;176).

1.9.2.7. TOS

La prevalencia de la tos crónica asociada a la ERGE oscila entre 10 y 40%, en función de si se utiliza como criterio diagnóstico de la ERGE la presencia de síntomas o la monitorización del pH (169;177). En nuestro medio, la prevalencia de tos crónica entre sujetos con síntomas típicos de ERGE es del 21,1% (18).

La tos asociada a la ERGE es secundaria a la estimulación ácida de las terminaciones nerviosas en el esófago, que activa el centro de la tos a través un reflejo esofagotraqueobronquial mediado por el vago(178).

Sólo en el 15% de los casos la tos va precedida de episodio de RGE patológico en la pHmetría (179).

1.9.2.8. DOLOR TORÁCICO

El dolor torácico en nuestro medio está presente hasta en el 22% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE (18). Diversos trabajos han puesto de manifiesto la asociación de dolor torácico y ERGE(180;181).

El dolor torácico en la ERGE se produce porque los nervios aferentes esofágicos no discriminan bien entre los estímulos, por lo que la distensión y el reflujo pueden percibirse como dolor torácico o pirosis.

1.10. COMPLICACIONES DE LA ERGE

Se estima que un 2% de la población adulta sufre ERGE complicada (143).

La aparición de complicaciones en la ERGE podríamos decir que es imprevisible, ya que no existe una progresión natural de la enfermedad ni una relación entre la gravedad de la enfermedad y la duración de los síntomas de ERGE (146;182), lo que sí se ha visto es que las complicaciones son más frecuentes entre aquellos que tienen síntomas nocturnos de ERGE que en los que presentan síntomas sólo diurnos (183).

1.10.1. ESTENOSIS PÉPTICA

La aparición de estenosis esofágica es una complicación de la esofagitis asociada a la ERGE, generalmente de larga evolución. Como consecuencia de los procesos de cicatrización repetida se produce fibrosis submucosa que origina estenosis de la luz (184;185).

Aunque se desconocen las circunstancias con riesgo de desarrollar una estenosis esofágica, parece que la existencia de hernia de hiato, la metaplasia intestinal, la ausencia de peristaltismo esofágico y un tono del EEI inferior a 8 mmHg predisponen a su aparición.

Las estenosis debidas al reflujo ácido son generalmente cortas, de 1 a 2 cm y se suelen localizar en el tercio distal del esófago, aunque en casos de esófago de Barrett y un EEI incompetente puede aparecer en tercio medio esofágico.

Hasta el 25% de los pacientes con estenosis no presentan síntomas previos de ERGE. Clínicamente puede no dar ninguna sintomatología cuando la estenosis de la luz es leve o manifestarse en forma de disfagia progresiva para sólidos.

Su prevalencia en los años 70 era del 8-20% (186). Las tasas actuales debido a la amplia utilización de inhibidores de la bomba de protones son menores oscilando entre 15% en estudios a corto plazo (117) y del 2-5% según estudios en los que se hace seguimiento a largo plazo (116).

1.10.2. ÚLCERA DE ESÓFAGO

La úlcera esofágica o también denominada úlcera de Wolf o úlcera de Savary suele ser una lesión única localizada en el epitelio cilíndrico de la unión mucosa o sobre el epitelio de Barrett. La prevalencia de esta complicación es del 5% (117;186).

Se manifiesta como dolor retroesternal intenso, odinofagia y ocasionalmente disfagia. Su cicatrización puede derivar en estenosis o puede complicarse con perforación esofágica y cuadros muy graves de sepsis. Estas úlceras además pueden sangrar de forma aguda crónica.

Para el diagnóstico son de elección la endoscopia y tránsito gastroduodenal con bario.

1.10.3. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

La prevalencia del sangrado por esofagitis es de hasta el 8.2% (117;187), y ocurre primariamente en pacientes con esofagitis importante (187).

Generalmente se produce un sangrado de tipo crónico u oculto, dando lugar a cuadros de anemia ferropénica muchas veces grave.

El sangrado agudo es mucho menos frecuente (2%) (117), y generalmente su presencia se relaciona con la existencia de úlceras profundas. Estos casos representan hasta el 6% del total de las hemorragias digestivas altas masivas (188).

1.10.4. ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

El adenocarcinoma de esófago es la complicación más grave de la ERGE, con una supervivencia a los 5 años menor del 10% (1;189).

Aunque no se conoce con exactitud cómo se produce la transformación, si sabe que es el resultado de la activación de una serie de mecanismos inflamatorios de la mucosa esofágica (125;127-131;182).

Entre un 5 y un 10% de los pacientes con esófago de Barrett desarrollan un adenocarcinoma de esófago a lo largo de su vida, siendo la incidencia en esta población del 0,5% anual (190). El adenocarcinoma de esófago es un tumor de varones, siendo en el varón hasta 5 veces más frecuente que en la mujer y la edad media de aparición son los 55 años (191).

Según diversos estudios, el riesgo de adenocarcinoma es mayor cuanto mayor es la duración e intensidad de los síntomas de reflujo (128) y cuanto mayor es la longitud del esófago de Barrett (125).

1.11. PRONÓSTICO DE LA ERGE

La ERGE es en general una enfermedad benigna, sólo un bajo porcentaje de los pacientes presentará complicaciones, y a pesar de que las complicaciones son difíciles de identificar y tratar rara vez son causa de muerte (183). Según un estudio ya antiguo, de 1969, la mortalidad asociada al ERGE, sin tener en cuenta el adenocarcinoma es mínima, de 0,1 por 100000 casos (192). Otro estudio más reciente, del 2004 demuestra que el riesgo relativo de muerte durante un periodo de hasta 5 años tras el diagnóstico no es mayor en sujetos con ERGE que en un grupo control (27), pero en esto también existe controversia, pues en otro gran estudio poblacional realizado en Gran Bretaña con un mayor seguimiento de las cohortes se vio que los pacientes con esófago de Barrett tenían una mortalidad un tercio mayor que la población general, y que la mortalidad por cáncer de esófago explica menos de la mitad de este incremento (193).

La gran mayoría de los pacientes que en el momento del diagnóstico no presentan esofagitis, no lo desarrollaran en el futuro, y los que lo presentan, ya sea con o sin tratamiento, raramente a lo largo de su evolución tendrán un agravamiento de las lesiones (109).

Aunque en términos generales la ERGE se considere una enfermedad benigna, el mayor riesgo de adenocarcinoma de esófago (hasta 30-50 veces en los pacientes con esófago de Barrett que en la población general) y de cáncer de la vía aérea entre esta población hace que no podamos considerarla una enfermedad de buen pronóstico (27), y que sea necesario un seguimiento estricto de estos pacientes para evitar o detectar precozmente lesiones potencialmente mortales.

1.12. DIAGNÓSTICO DE ERGE

1.12.1. VALOR DE LOS SÍNTOMAS

La presencia de síntomas individuales como pirosis y regurgitación tiene una sensibilidad que no supera el 65% y una especificidad que no supera el 80% (158). El uso de la historia clínica para el diagnóstico de ERGE tiene además el inconveniente de que los términos de pirosis y regurgitación son a veces interpretados de forma poco precisa por los pacientes (3), por lo que es fundamental describir a los pacientes, en palabras sencillas, los síntomas que queremos investigar para aumentar la capacidad discriminativa de la anamnesis.

Para mejorar la capacidad diagnóstica de los síntomas de la ERGE se diseñaron y se han probado diversos cuestionarios autoadministrados (159), que nos permiten estandarizar las preguntas y disponer de sistemas reproducibles para comparar las mediciones.

1.12.2. TEST EMPÍRICO DE TRATAMIENTO CON IBP

Su utilización se basa en la alta potencia antisecretora de los IBP. En un paciente con sospecha de ERGE, si los IBP consiguen controlar los síntomas de manera rápida y eficaz y éstos reaparecen tras su suspensión, es muy probable que el paciente tenga ERGE. La ausencia de mejoría con el tratamiento debe hacer pensar en otros diagnósticos.

Los IBP deben mantenerse 2-4 semanas para síntomas típicos y entre 4 y 8 semanas para síntomas atípicos (109;109).

La gran ventaja de este test empírico con IBP es la rentabilidad en términos de coste-eficacia respecto a otras exploraciones y el principal inconveniente es su baja fiabilidad diagnóstica, no pudiendo establecer o excluir de forma concluyente el diagnóstico de ERGE (194), ya que el tratamiento antisecretor puede enmascarar otras patologías.

La sensibilidad diagnóstica de este test para el ERGE es del 68%, pero la especificidad es de tan sólo en 34% cuando se compara con la pHmetría esofágica (194). Comparado con la pHmetría y la endoscopia, la utilización de un tratamiento con IBP tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 55% en el diagnóstico de ERGE (195).

1.12.3. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

La identificación a través de una endoscopia de esofagitis es altamente específica de ERGE (95%), pero con una sensibilidad baja, en torno al 50% (196;197), ya que sólo el 35- 50% de los pacientes con síntomas de ERGE presentan esofagitis (19;109).

La endoscopia alta es útil sobre todo para la detección y tratamiento de complicaciones crónicas de la ERGE como son las estenosis pépticas o el esófago de Barrett (198), así como para excluir otras patologías con las que debe hacerse diagnóstico diferencial como esofagitis infecciosa (esofagitis difusa y que compromete habitualmente el esófago proximal) o esofagitis por medicamentos por vía oral (úlceras únicas y profundas en los puntos de estrechez, en especial cerca de la carina, respetando el esófago distal).

1.12.4. MONITORIZACIÓN DEL pH ESÓFAGICO DURANTE 24H (pHMETRÍA DE 24H)

La monitorización continua del pH intraesofágico es un método sencillo, bien tolerado, de fácil aplicación clínica y de gran utilidad para el diagnóstico objetivo y la cuantificación del RGE (199). Aunque es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de RGE patológico (199), tampoco es lo suficientemente sensible como para ser considerada el patrón de referencia (*gold estándar*) en el diagnóstico de la ERGE (109), y diferentes estudios presentan resultados controvertidos acerca de su reproducibilidad (198;200;201).

En un paciente con endoscopia normal, la sensibilidad de la pHmetría para detectar reflujo ácido patológico es del 60% y la especificidad del 85-90% (202).

El umbral más empleado para la definición de episodio de reflujo es 4, que si bien fue en principio una elección arbitraria por ser el pH a partir del cual se inactivan las peptidasas (203), ha demostrado ser el umbral que mejor discrimina entre sujetos sanos y pacientes con ERGE (201).

Posiblemente el índice más representativo de la cantidad de reflujo es el tiempo de exposición ácida, es decir el tiempo total (durante 24h) en que el pH es inferior a 4, que habitualmente se representa como porcentaje. El número de episodios de reflujo es otro parámetro útil, pero tiene el inconveniente que dependiendo de los criterios de definición se pueden identificar como episodios de reflujo pequeñas oscilaciones del pH cerca del límite de 4.

Normalmente cuando se produce un episodio de acidificación esofágica por reflujo, el esófago reacciona inmediatamente y pone en marcha una serie de mecanismos de aclaramiento y el pH retorna al nivel basal en segundos o escasos minutos. El número de episodios de reflujo que duran más de cinco minutos es un parámetro de uso extendido, que indica sí existe una alteración de los mecanismos de aclaramiento esofágico. En general, se define un episodio de reflujo gastroesofágico cuando el pH del esófago desciende por debajo de valores de 4,0 durante al menos 5 segundos.

Las variables a medir en la pHmetría de 24h son por tanto número de episodios con reflujo inferior a 4,00, número de reflujos con duración superior a 5 minutos, duración del reflujo más largo, tiempo total de exposición de la mucosa al ácido (minutos), porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa al ácido, índice de reflujo (reflujo/hora) y tiempo medio de aclaramiento esofágico (minutos/reflujos), existiendo tablas de valores normales para cada una de estas variables (Tabla 6).

Todos estos datos pueden ser analizado separadamente en diferentes períodos: total, bipedestación, nocturno, decúbito, postprandial y en relación con los síntomas que el paciente presente durante el tiempo de estudio.

La valoración global se efectúa mediante la puntuación de DeMeester, en la cual se recogen desde el punto de vista estadístico el diferente valor que cada una de las seis variables estudiadas tiene en la aparición de la enfermedad por reflujo, aunque actualmente se utiliza el porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa al ácido como parámetro para discernir los normales de los patológicos (valor normal <4,3) (204).

	DeMeester (203)	Richter (205)	Ruiz de León (206)
Nº de episodios de reflujo (*)	47	58	47
Nº de episodios > 5 min (*)	3,45	2	2,5
Duración del episodio más largo	19,8	10,5	13,5
% Tiempo pH <4 total	4,45	4,7	3,15
% Tiempo pH <4 bipedestación	8,42	6,71	5,55
% Tiempo pH <4 decúbito	3,45	2,42	3,3

(*) Referidos al período total

Tabla 6: Valores normales de los parámetros de pH en diferentes series expresadas como percentil 95 (199)

La monitorización ambulatoria del pH esofágico es de utilidad para documentar el reflujo ácido anormal, pero no todos los individuos tienen la misma sensibilidad esofágica al ácido y puede haber individuos asintomáticos con un reflujo ácido anormal e individuos que presentan síntomas de ERGE en el contexto de un reflujo ácido aparentemente normal. Dadas estas limitaciones lo más aceptado es utilizar el perfil sintomático del paciente para definir la enfermedad.

1.12.5. IMPEDANCIOMETRIA

La impedanciometría mide la resistencia al paso de la corriente eléctrica entre dos electrodos que ofrece un bolo de líquido y/o gas cuando lo atraviesa, independientemente del pH. Está por tanto inversamente relacionada con la conductibilidad eléctrica. La conductividad del aire es muy baja y por tanto cuando hay aire la impedancia es alta; por el contrario, la conductividad del líquido, como el jugo gástrico es alta y la impedancia baja.

Esta técnica permite detectar los episodios de reflujo independientemente del pH y mide el tiempo que el material refluido permanece en contacto con la mucosa esofágica y la distancia, encima del EEI, que alcanzan los episodios de reflujo. Además permite evaluar el tiempo de tránsito esofágico y el aclaramiento del material deglutido.

Se define tiempo de tránsito del bolo como el tiempo en segundos desde la entrada del bolo en el sensor situado más proximalmente hasta su salida por el sensor situado más distalmente y se considera que en una deglución el tránsito ha sido completo cuando el bolo ha pasado por todos los sensores esofágicos (207).

Aunque la pHmetría es más ampliamente utilizada para el diagnóstico del reflujo gastroesofágico, la impedanciometría es el mejor método para la detección de todos los tipos de reflujo, sean o no ácidos (208), ya que los episodios de reflujo no ácidos se asocian también con síntomas de ERGE (209).

Se considera reflujo gastroesofágico líquido, aquel descenso progresivo, en sentido oral, ascendente, de la impedancia que comienza en el EEI. Éste se considera ácido cuando el pH del esófago cae por debajo de 4, o cuando el pH se encuentra

próximo a 4. Cuando el pH cae 1 unidad o más pero se mantiene por encima de 4 se considera débilmente ácido o hipoácido, mientras que los cuando los valores de pH son de 7 o mayores se considera alcalino (210). El reflujo de gas se evidencia como un aumento progresivo de la impedancia en dos o más segmentos distales consecutivos de impedancia.

1.12.6. MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría por sí sola no nos permite el diagnóstico de ERGE, pero permite detectar trastornos de motilidad esofágica, o hipotonía del EEI que frecuentemente están relacionados con la ERGE. Además, puede ser de ayuda para la localización del EEI y la correcta colocación del electrodo en la pHmetría (211).

1.12.7. RADIOLOGIA BARITADA

Aunque es útil para identificar estenosis o úlceras esofágicas, no sirve para detectar gran parte de los casos de esofagitis y metaplasia de Barrett.

La sensibilidad y especificidad de esta prueba son muy bajas respecto a la endoscopia, y en la actualidad no tienen ninguna indicación en el diagnóstico de la ERGE (109).

1.12.8. PRUEBA DE BERNSTEIN

Consiste en perfundir el esófago con 0,1 N HCl y posteriormente con solución salina, para ver si con la perfusión de ácido se reproducen los síntomas. Es útil cuando el paciente refiere síntomas atípicos y hay dudas de si éstos se deben a la existencia de ERGE.

La sensibilidad de esta prueba para los síntomas típicos oscila entre el 42 y el 100% y la especificidad entre el 50 y el 100%, sin embargo, en la evaluación de los síntomas atípicos, la sensibilidad disminuye entre un 7 y un 27%, aunque se mantenga una alta especificidad; es decir esta prueba es muy fiable con un resultado positivo, pero una prueba negativa no descarta la ERGE (212;213).

Comparado con la pHmetría que también nos permite correlacionar la presencia de ácido en el esófago con los síntomas, el test de Bernstein es menos eficaz y por eso es una test prácticamente en desuso hoy en día (213).

1.13. HISTORIA NATURAL DE LA ERGE

La ERGE puede ser un proceso episódico o temporal en relación con acontecimientos acotados en el tiempo, o un proceso crónico y recidivante, que a su vez puede ser continuo o intermitente (113). Por este motivo, la ERGE debe considerarse una enfermedad dinámica, habiéndose demostrado una alta tasa de desaparición espontánea de la enfermedad a lo largo del tiempo (29).

Aunque se han estudiado muchos posibles factores asociados con la ERGE, apenas existen estudios que evalúen la asociación de ciertos factores con la aparición o desaparición de la ERGE.

En este sentido el cambio de peso ha sido el único factor estudiado, habiéndose sugerido por los resultados de un estudio transversal realizado en nuestra población que la ganancia de peso puede estar relacionada con la ERGE (214).

2. OBESIDAD

2.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica tratable, definida como el exceso de peso debido a un aumento de la grasa corporal. No es fácil precisar que debe entenderse por exceso de grasa, ya que la masa del tejido adiposo varía en función de la edad, el sexo y el grado de actividad física. Así por ejemplo, al envejecer disminuye la masa corporal magra, es decir la formada por músculo y hueso y aumenta el tejido adiposo, sin que necesariamente se gane peso. Teniendo en cuenta estas consideraciones, los últimos consensos definen obesidad como todo exceso de tejido adiposo que se acompaña de elevación ponderal y representa un riesgo para la salud.

2.2. TIPOS DE OBESIDAD

La obesidad se puede clasificar desde el punto de vista de la disposición topográfica de la acumulación de grasa en:

2.2.1. Obesidad central o androide. La grasa se localiza fundamentalmente en la parte superior del cuerpo (cara, región cervical, tronco y región supraumbilical sobre todo). Es una obesidad más propia de varones y se asocia con un aumento notable de la grasa abdominal profunda (obesidad visceral). Es la más grave y predispone a sufrir complicaciones metabólicas, especialmente diabetes tipo 2 y dislipemias, y cardiocirculatorias.

2.2.2. Obesidad periférica o ginoide. La grasa se acumula de cintura para abajo (región infraumbilical del abdomen, caderas, región glútea y muslos). Es la obesidad

más propia de las mujeres y es menos grave que la anterior. Este tipo de obesidad se asocia sobre todo a problemas de sobrecarga en las articulaciones.

2.3. ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial fruto generalmente de la interacción entre factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y ambientales.

De todos los factores implicados en la aparición de la obesidad, los factores ambientales (sobrealimentación) son los más importantes en nuestro medio. Si se ingiere mayor cantidad de energía de la necesaria ésta se acumula en forma de grasa, es decir la principal causa de obesidad es la alteración del equilibrio de entrada y salida de energía. Evidentemente otros factores ambientales como el sedentarismo o la ingesta de alimentos excesivamente calóricos contribuyen a que se altere este equilibrio energético.

En cuanto a la importancia de factores genéticos, aún no se ha encontrado un marcador genético específico de obesidad, pero se sabe que el genotipo es responsable de una fracción significativa de las diferencias individuales en el gasto energético de reposo y en el gasto energético por actividad física.

Los factores endocrinológicos o metabólicos suponen sólo un pequeño porcentaje, inferior al 5%, de los obesos.

2.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA OBESIDAD

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA OBESIDAD EN EL MUNDO

Según la organización mundial de la salud (OMS), existen 1,7 billones de personas en el mundo con sobrepeso y 310 millones de personas obesas, y el problema va en aumento. Los porcentajes de obesidad se han triplicado en los últimos 20 años en países desarrollados y en los últimos años los países en desarrollo están sufriendo un importante aumento en la prevalencia de obesidad, siendo los países del Este medio, el sudeste asiático y China los que mayores cambios están sufriendo en sus cifras de prevalencia (215).

Reflejo de este aumento de la obesidad en países desarrollados son las cifras de obesidad en EEUU de los últimos años, donde se estima que 72 millones de adultos tienen un IMC $> 30\text{Kg/m}^2$, lo que representa el 33,3% de los hombres y el 35,3% de las mujeres (216).

Basándonos en la actual prevalencia de obesidad en la población adolescente, se estima que en el 2020 la prevalencia de obesidad entre sujetos de 35 años será del 30-37% en hombres y del 34-44% en mujeres (217).

2.4.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD EN ESPAÑA

La prevalencia de obesidad en población adulta española se sitúa en un punto intermedio entre los países del Norte de Europa, Francia y Australia que presentan las proporciones de obesos más bajas, y EEUU y los países del Este europeo, que presentan en la actualidad las mayores prevalencias.

La prevalencia de obesidad en la población adulta española entre 25 y 64 años, de acuerdo a los resultados del estudio DORICA (218), se estima en un 15,5%, con una prevalencia más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%), registrándose una mayor proporción de obesos en las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias.

El 0,79% de los hombres y el 3,1% de las mujeres entre 25 y 60 años presentan una obesidad tipo II (IMC 35-39) y el 0,3% de los hombres y el 0,9% de las mujeres una obesidad mórbida ($IMC \geq 40Kg/m^2$).

Datos provisionales del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) han puesto de manifiesto un incremento del 34,5% en la prevalencia de la obesidad en 14 años, pasando de un 17,4% en 1992 a un 24% en 2006 (219).

En la mayoría de estudios realizados en España la prevalencia de obesidad es más elevada en el subgrupo femenino y aumenta a medida que avanza la edad, especialmente en las mujeres con menor nivel educativo (220;221).

Entre los factores que influyen en una mayor prevalencia de obesidad destacan, por un lado, los ligados al estilo de vida: mayor sedentarismo, menor consumo de frutas y verduras, así como el incremento del aporte calórico a expensas de grasas o alcohol. De otra parte, la multiparidad, un bajo nivel socioeconómico y cultural, y residir en las comunidades autónomas del sureste del país, Canarias y del Nordeste son factores asociados a una prevalencia superior de obesidad en comparación al resto (219).

Pero esta enfermedad, cuya prevalencia ha aumentado hasta el punto de adquirir ya proporciones epidémicas, afecta a todas las edades, sexos y condiciones sociales en la población de países desarrollados como el nuestro.

2.5. IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LA OBESIDAD

El coste económico que implica la obesidad en España, según el estudio DELPHI, se ha estimado en unos 2500 millones de euros anuales (actualizado a 2002) lo que supone casi el 7% del gasto sanitario (222).

Además, la obesidad tiene importantes consecuencias negativas a nivel psicológico, generando por el rechazo que provoca en la sociedad el sujeto obeso, baja autoestima, depresión, trastornos de la conducta alimentaria, etc.,..., y social, habiéndose demostrado que los sujetos obesos tiene mayor pérdida de productividad laboral que los sujetos no obesos de su misma edad.

2.6. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa corporal. En función del porcentaje graso corporal, podríamos definir como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasas por encima de los valores considerados normales, que son del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres adultas (223).

Aunque el Índice de Masa Corporal (IMC) no es un excelente indicador de adiposidad en individuos musculados como deportistas y en ancianos, es el índice utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos y el recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacional internacionales para el uso clínico dada su reproductibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la

adiposidad en la mayoría de la población. Se acepta como punto de corte para definir la obesidad valores para el IMC ≥ 30 Kg/m².

La SEEDO define la obesidad en grados según el IMC (224):

Categoría	Valores límite del IMC (Kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 – 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0 – 29,9
Obesidad de tipo I	30,0 – 34,9
Obesidad de tipo II	35,0 – 39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0 – 49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

Tabla 7: Criterios SEEDO de la obesidad en grados según el IMC en adultos

2.7. ALTERACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

La morbilidad asociada al sobrepeso y la obesidad se ha comprobado en muchas alteraciones de salud entre las que cabe destacar la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la coleditias, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la insuficiencia cardiaca, algunos tipos de cáncer, el síndrome de apnea del sueño, las alteraciones menstruales, la esterilidad y las alteraciones psicológicas.

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía isquémica - Enfermedad cerebrovascular
Otras alteraciones cardiorrespiratorias	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca congestiva - Insuficiencia ventilatoria - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Alteraciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> - Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 - Hipertensión arterial - Dislipemia aterógena - Hiperuricemia
Alteraciones de la mujer	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción menstrual - Síndrome de ovarios poliquísticos - Infertilidad - Aumento de riesgo perinatal - Incontinencia urinaria
Alteraciones digestivas	<ul style="list-style-type: none"> - Colelitiasis - Esteatosis hepática - Esteatohepatitis no alcohólica - Reflujo gastroesofágico - Hernia de hiato
Alteraciones musculoesqueléticas	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosis - Lesiones articulares - Deformidades óseas
Otras alteraciones	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia venosa periférica - Enfermedad tromboembólica - Cáncer (vesícula y vías biliares, mama y endometrio en la mujer y colon, recto y próstata en hombres) - Alteraciones cutáneas - Alteraciones psicológicas

Tabla 8: Alteraciones asociadas a la obesidad

La obesidad, y especialmente la visceral, confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad, no solamente de origen cardiovascular, sino también de otras causas, como es el caso del cáncer o la diabetes y sus complicaciones (222).

La mayoría de estudios epidemiológicos poblacionales observan que la mortalidad empieza a aumentar cuando el IMC supera los 25Kg/m² (225), siendo el aumento de la mortalidad total entre el 50 y el 100% respecto a la población in IMC de 20 a 25 Kg/m², en individuos con un IMC superior o igual a 30 Kg/m².

	IMC (Kg/m ²)	Riesgo relativo según perímetro de la cintura	
		Hombres ≤ 102 cm Mujeres ≤ 88 cm	Hombres >102 cm Mujeres > 88 cm
Peso normal	18,5-24,9	Ninguno	Ligeramente aumentado
Sobrepeso	25,0-29,9	Ligeramente aumentado	Aumentado
Obesidad	30,0-34,9	Aumentado	Alto
	35,0-39,9	Alto	Muy alto
Obesidad mórbida	≥ 40	Muy alto	Muy alto

Tabla 9: Riesgo relativo de presentar comorbilidades mayores que confiere el exceso de peso y la distribución del tejido adiposo (222)

3. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y OBESIDAD

Una de las dificultades para establecer la relación entre la obesidad y la ERGE es que la ERGE es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y cuyo diagnóstico se puede realizar bajo diferentes perspectivas como son la presencia de síntomas típicos y su respuesta al tratamiento farmacológico, el diagnóstico endoscópico de sus complicaciones (esofagitis péptica, esófago de Barrett o adenocarcinoma) ó por la demostración objetiva de RGE patológico mediante pHmetría esofágica o impedanciometría.

Además existe una gran heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida, lo que hace más difícil poder comparar estudios y sacar conclusiones.

Todo esto hace que exista una gran disparidad en los resultados de los estudios que intentan evaluar la asociación de la obesidad con la ERGE y que la verdadera prevalencia de la ERGE en el paciente obeso continúe siendo desconocida.

Analizaremos por separado el conocimiento actual de la relación entre la ERGE y la obesidad en función de si el criterio diagnóstico de ERGE han sido los síntomas, las lesiones endoscópicas o la evidencia de un RGE patológico en la pHmetría.

Del mismo modo, consideraremos por separado la relación entre ERGE y obesidad en función de si la población estudiada tienen sobrepeso y obesidad o son poblaciones con obesidad mórbida.

3.1. SÍNTOMAS DE ERGE Y OBESIDAD

Cuando se define ERGE por la presencia de síntomas, numerosos trabajos han demostrado una asociación entre obesidad y ERGE, con una prevalencia dos veces mayor de síntomas de ERGE en pacientes con sobrepeso (IMC 25-30Kg/m²) y hasta 4 veces mayor en pacientes con obesidad (IMC >30 Kg/m²) comparado con sujetos normopeso (IMC 20-25 Kg/m²) (17;142;226).

Aunque al hablar de la asociación entre obesidad y ERGE, y teniendo en cuenta que la principal causa de obesidad es la sobrealimentación, podría pensarse que la asociación encontrada entre ERGE y obesidad enmascara en realidad una asociación entre aumento de la ingesta y ERGE, pero existen estudios donde se ha demostrado que la asociación entre ERGE y obesidad es independiente de factores como la cantidad o composición de la dieta (227).

No sólo se ha demostrado asociación de la ERGE con la obesidad, sino que además se ha evidenciado una clara relación positiva entre gravedad de los síntomas y el IMC(228-231).

El IMC ha demostrado ser un importante factor predictor de ERGE cuando se define ERGE como la presencia de síntomas típicos con una frecuencia de al menos dos veces por semana (16;17;227;232;233), viéndose en algunos estudios que el IMC tiene un valor predictivo de respuesta a IBP similar a la pHmetría o a la manometría esofágica (234).

3.2. LESIONES ENDOSCÓPICAS DE ERGE Y OBESIDAD

En lo que respecta a las lesiones endoscópicas de la mucosa como consecuencia de la ERGE, se ha demostrado que la esofagitis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma son más frecuentes en los pacientes con obesidad y sobrepeso que entre los normopesos, siendo el riesgo de estas lesiones en obesos y pacientes con sobrepeso de hasta el doble que en pacientes normopeso (142;227;231;235-243).

Pero a diferencia de lo que ocurría con los síntomas de ERGE, a pesar de la mayor prevalencia de lesiones mucosas en los pacientes obesos, el IMC no se ha demostrado que sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de estas lesiones (244-246).

En cambio la circunferencia de la cintura sí ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones endoscópicas (244-248) y la razón de ello probablemente tenga que ver con la fuerte asociación existente entre la cantidad de grasa visceral, activa metabólicamente, y los niveles séricos de adipocinas proinflamatorias como la interleukina 6 o el factor de necrosis tumoral (249).

3.3. CRITERIOS PHMÉTRICOS DE ERGE Y OBESIDAD

Muchos menos trabajos han evaluado la asociación entre ERGE y obesidad utilizando el aumento en la exposición ácida en la pHmetría de 24h como criterio diagnóstico para definir ERGE, y la mayoría de los estudios realizados, se basan en poblaciones con obesidad mórbida (228;241;250-252).

Cuando la población estudiada son sujetos con síntomas de ERGE a los que se realiza una pHmetría, se observa que los pacientes con obesidad tiene 5 veces más riesgo que los normopesos con los mismos síntomas, de tener una exposición ácida considerada patológica (253), habiéndose demostrado además una discreta relación positiva entre el IMC y el tiempo de exposición ácida (228;230;253-255) y una más evidente relación positiva entre la circunferencia de la cintura y la exposición ácida (245;255).

El hecho de que con los mismos síntomas los pacientes obesos tengan más frecuentemente una pHmetría anormal puede ser reflejo de que los pacientes obesos no manifiestan clínicamente la enfermedad igual que los normopesos, y así se demuestra en varios trabajos como el de Ortiz V y cols. donde la prevalencia de ERGE entre obesos mórbidos definida por criterios sintomáticos es del 22,5%, mientras que la prevalencia según criterios pHmétricos es del 50%, siendo la pHmetría el único criterio de ERGE en un 27,5% de los pacientes (241).

Similares resultados son obtenidos por Ricci G y cols. donde se observa mayor tiempo de exposición ácida en obesos asintomáticos que en sujetos normopesos asintomáticos, y mayor número de episodios de reflujo altos (que alcanzan esófago cervical) en obesos asintomáticos que en normopesos asintomáticos e incluso que en normopesos con síntomas de ERGE (256).

3.4. OBESIDAD MÓRBIDA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La prevalencia de ERGE, definida por criterios sintomáticos y/o pruebas objetivas como la endoscopia y la pHmetría, en población con obesidad mórbida oscila entre el 50-70 % según los estudios (228;241;257).

Al igual que ocurre con los sujetos con sobrepeso y obesidad, la asociación entre obesidad y ERGE en población con obesidad mórbida ($IMC >40 \text{ Kg/m}^2$) se ha evaluado utilizando criterios diferentes para definir ERGE y por lo tanto los resultados también son dispares.

Desde el punto de vista sintomático parece que los obesos mórbidos con ERGE no tienen más síntomas que los no obesos a diferencia de lo que se ha observado en sujetos con sobrepeso y obesidad ($IMC= 30-40 \text{ Kg/m}^2$) (251;258).

Cuando se define ERGE como pHmetría patológica en población con obesidad mórbida existe una relación positiva entre IMC y ERGE (228;252), aunque no todos los estudios han evidenciado esta asociación (251), e incluso algún estudio ha concluido que no existen diferencias en el tiempo de exposición ácida entre sujetos con clínica de ERGE obesos mórbido y los normopesos (258).

3.5. FISIOPATOLOGÍA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN EL PACIENTE OBESO

Aunque la existencia de una asociación entre ERGE y obesidad es un hecho probado, aún se desconoce el mecanismo fisiopatogénico por el cual la obesidad y el sobrepeso se asocian a mayor prevalencia de ERGE.

La principal hipótesis es que el aumento en la grasa subcutánea y visceral aumenta la presión intragástrica (259-263), lo que favorecería el reflujo del contenido gástrico al esófago, especialmente durante la inspiración. Esto se ha visto especialmente en periodo postprandial y se facilitaría por el aumento de relajaciones transitorias del EEI en la obesidad y por el mayor reflujo ácido asociado a estas relajaciones transitorias, que para algunos autores es el mecanismo principal por el que se produce ERGE en los pacientes obesos (263;264). En este sentido, se ha demostrado una relación positiva entre IMC y número de relajaciones transitorias del EEI (263).

La alta prevalencia de hernia hiatal en pacientes con sobrepeso (doble de riesgo que en normopesos) y obesos (hasta cuatro veces mayor riesgo) (243;265), contribuye además a este reflujo de ácido.

La presencia de hernia de hiato aumenta el tiempo de exposición ácida y los episodios de reflujo, y aunque la hernia no condiciona por sí misma hipotonía del EEI ni aumento en el número de relajaciones transitorias, los pacientes con hernia hiatal tienen mayor relajación del EEI tras la deglución lo que podría favorecer los episodios de reflujo (266). Además los pacientes con hernia hiatal tienen menor amplitud de la peristalsis distal del esófago y un tiempo de aclaramiento esofágico aumentado (267).

Otro de los factores que se han sugerido que podrían estar implicados en la patogénesis de la ERGE en el paciente obeso es el retraso del vaciamiento gástrico. Este retraso en el vaciamiento gástrico sería consecuencia directa del aumento de la masa abdominal que a su vez produce distensión antral, liberación de gastrina y una disminución en el pH por secreción de las células parietales (268).

Se ha sugerido también que la fisiopatología de la ERGE en el paciente obeso sea diferente a la del paciente no obeso (229), y que a diferencia de lo que ocurre en el paciente normopeso, el EEI no tenga un papel fisiopatogénico crucial en la ERGE del paciente obeso. Mientras que en pacientes normopesos con ERGE es frecuente la hipotonía del EEI (269) y se asocian trastornos de hipomotilidad esofágica hasta en el 60% de los casos (51;270), en los pacientes con obesidad mórbida y ERGE se han demostrado presiones del EEI más altas que en los no obesos y una mayor amplitud de la peristalsis esofágica (229;271), que se ha postulado pueda ser secundaria al aumento de resistencia al tránsito por la unión gastroesofágica (271).

No obstante, el papel de la presión del EEI y de los trastornos de hipomotilidad esofágica en la patogenia de la ERGE en el obeso es muy controvertida, pues aunque existen estudios como hemos mencionado anteriormente que apuntan a un aumento en la presión del EEI y a un trastorno pero de hiperomotilidad en el paciente obeso, otros estudios si han evidenciado, al igual que en el normopeso, una mayor prevalencia de trastornos de hipomotilidad esofágica y menor presión de reposos del EEI en los pacientes obesos (230;254;258;272-274).

Muchos de los pacientes evaluados en estos estudios en los que se demostraron alteraciones de la motilidad esofágica en pacientes obesos están totalmente

asintomáticos, lo que de nuevo nos hace plantarnos la posibilidad de una alteración en la sensibilidad en los pacientes obesos respecto a los normopesos.

La disparidad de resultados va más allá porque incluso hay trabajos que no demuestran ninguna diferencia en la motilidad esofágica entre pacientes con obesidad mórbida y normopesos (250) y otros que han demostrado que los pacientes con gran obesidad mórbida ($IMC >50Kg/m^2$) tienen mayor amplitud de contracción en esófago medio y distal que los pacientes normopesos y los obesos pero con menor IMC, pero con menor presión del EEI que los controles o los pacientes con menor grado de obesidad (275).

En este sentido, la impedanciometría multicanal al ser capaz de medir directamente la capacidad del esófago de transportar el bolo, puede ser más sensible que la manometría para detectar alteraciones de la motilidad y ayudarnos a conocer mejor la prevalencia de alteraciones en la motilidad esofágica en la población obesa.

El trabajo de Quiroga y cols. (258), es el único por el momento que pone de manifiesto que los pacientes con ERGE obesos tienen mayor prevalencia de tránsito de bolo incompleto en la impedanciometría que los normopesos.

Muchos de los pacientes tanto obesos como no obesos con alteraciones en la impedanciometría tienen una manometría normal, de lo que se deduce que probablemente la impedanciometría sea más sensible que la manometría en detectar alteraciones de la motilidad asociadas a ERGE.

3.6. UTILIDAD DE LA PHMETRIA Y LA IMPEDANCIOMETRIA EN EL PACIENTE OBESO

La pHmetría y la impedanciometría tienen un papel crucial en el entendimiento de la fisiopatología del RGE en la obesidad. La demostración mediante estas pruebas diagnósticas de una gran prevalencia de ERGE o de los mecanismos que lo favorecen en pacientes obesos asintomáticos (241;250;258;264;276-278), plantea la existencia de una posible alteración en la sensibilidad esofágica en los pacientes obesos, lo que reduciría el valor de la presencia de síntomas para el diagnóstico de ERGE y obligaría a establecer la pHmetría y/o impedanciometría como principal prueba diagnóstica de ERGE en esta población.

Mientras en población general la pHmetría y la impedanciometría no son pruebas rutinarias que se realicen a todos los pacientes en los que se sospecha ERGE, porque el diagnóstico es posible establecerlo siguiendo los criterios de ciertos documentos de consenso como el consenso de Montreal (2), en pacientes obesos el consenso de Montreal aunque tiene alta especificidad, tiene baja sensibilidad y un valor predictivo negativo en torno al 50%, lo que sugiere que son necesarias más investigaciones de rutina como la pHmetría o la impedanciometría para diagnosticar ERGE en pacientes con obesidad mórbida (279).

El hecho de que la pHmetría en el paciente obeso sea más sensible para detectar ERGE que los criterios sintomáticos o endoscópicos contrasta con lo que ocurre en la población general donde hasta el 25% de los pacientes de los pacientes con esofagitis erosiva y aproximadamente el 33% de los pacientes con síntomas de ERGE tienen un pHmetría normal.

Ante la evidencia de alta prevalencia de alteraciones pHmétricas en pacientes obesos asintomáticos se puede pensar cómo hemos apuntado antes que los pacientes obesos tienen con mucha más frecuencia ERGE asintomática que los normopesos, lo que explicaría además que los pacientes obesos tengan mayor riesgo de esofagitis erosiva, esófago de Barrett o adenocarcinoma, ya que al no presentar síntomas, tienen RGE no tratado durante años y esto podría dar lugar a la aparición de complicaciones, pero la otra pregunta que nos surge y que aún está sin contestar es si estos pacientes obesos con pHmetría patológica pero sin ningún síntoma tienen realmente una ERGE. Recordemos que la pHmetría mide episodios de reflujo y que finalmente los resultados se confrontan con valores de referencia para establecer si este RGE es o no patológico.

Los valores de referencia han sido establecidos a partir de estudios en sujetos sanos o pacientes control, representativos de la población, pero no se ha establecido si los parámetros de normalidad deben ser los mismos en pacientes con obesidad y sobrepeso.

II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

1. CONOCIMIENTO ACTUAL

El marcado incremento de la prevalencia de ERGE y obesidad en los últimos 40 años en países industrializados ha sugerido la existencia de una correlación entre estos dos trastornos.

En los últimos años, ha aumentado notablemente el interés por esta posibilidad, con la consiguiente publicación de trabajos científicos y revisiones sistemáticas o meta-análisis de estudios epidemiológicos que evalúan la asociación entre obesidad y enfermedades relacionadas con el ácido, ya sea en forma de síntomas de ERGE, de esofagitis erosiva en la endoscopia, de esófago de Barrett o de adenocarcinoma de esófago.

Con respecto a la asociación de síntomas de ERGE con el sobrepeso y la obesidad, ésta ha quedado demostrada en numerosos trabajos científicos. La asociación positiva entre IMC y ERGE plantea más dudas en la literatura, habiéndose podido comprobar esta asociación en algunos estudios estadounidenses y no habiéndose podido demostrar en la mayoría de los estudios europeos llevados a cabo con este objetivo.

Más recientemente, el interés científico se ha centrado en analizar no la relación del IMC con la ERGE, sino el efecto de la ganancia de peso en el ERGE. Varios estudios han puesto de manifiesto que existe una asociación entre ganancia de peso y desarrollo de ERGE (214;226), siendo esta asociación independiente del IMC, lo que sugiere que es el cambio de peso tanto en obesos como en normopesos lo que predispone a la aparición de ERGE.

El primero de los estudios realizados, por Nilsson en 2003 (226) pone de manifiesto que la ERGE es más frecuente entre sujetos que han ganado peso que en los que no han variado el peso, con OR que van desde 1,2 (IC: 1,0-1,4) para los que han aumentado su IMC entre 0,5 y 1,5 puntos hasta OR de 2,7 (IC: 2,3-3,2) para aquellos que han aumentado su IMC más de 3,5 puntos. Pero este estudio no tiene en cuenta la presencia de ERGE antes de la ganancia de peso, por lo que no es posible relacionar la ganancia de peso con el desarrollo de ERGE.

El trabajo de Rey en 2006 (214), realizado sobre una muestra de 2500 personas seleccionadas aleatoriamente de la población general española, muestra que el aumento de peso está asociado con el desarrollo de ERGE independientemente del IMC final alcanzado, siendo la OR para aquellos que han aumentado más de 5Kg de peso en el último año de 3,59 (IC: 1,18-10,91).

2. LIMITACIONES DEL CONOCIMIENTO ACTUAL

Los dos estudios que acabamos de comentar tienen la limitación de ser estudios transversales y por tanto, no nos permiten establecer una clara relación de causalidad entre incremento de IMC y desarrollo de ERGE.

Existen muy pocos estudios longitudinales en la literatura que analicen esta asociación entre ganancia de peso y desarrollo de ERGE, uno de ellos es el realizado por Cremonini y cols. en 2006 (280) con el objetivo de determinar si la ganancia de peso se asocia con el inicio o la desaparición de síntomas gastrointestinales, y tras un período de seguimiento de 10 años se puso de manifiesto que el IMC basal se asocia con el mantenimiento de la ERGE y con la aparición de ERGE, pero no se pudo

encontrar asociación entre cambio de peso (que fue de media $2,72 \pm 9,07$ Kg) y desarrollo de ERGE por lo que según este estudio, el peso es lo que puede condicionar la aparición de ERGE y no el cambio en el peso.

Otro estudio longitudinal que trata de analizar la relación entre ganancia de peso y desarrollo de ERGE es el realizado recientemente por Nam en población coreana (281) donde se pone de manifiesto que el incremento de más de un punto en el IMC se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar esofagitis erosiva, con una OR de 2,13 (IC: 1,38-3,28). Las principales limitaciones de este estudio son que evalúa únicamente el desarrollo de esofagitis erosiva pero sin tener en cuenta si los sujetos previamente presentaban o no síntomas de ERGE y el posible sesgo de selección, ya que la cohorte en la que se hizo seguimiento endoscópico fue voluntaria y supuso únicamente el 25% de la muestra inicial.

La existencia de una más que evidente asociación entre cambio de peso y desarrollo de ERGE en estudios transversales y la falta de estudios longitudinales que nos permitan establecer la posible relación de causalidad entre estos dos factores, han motivado el desarrollo de este trabajo.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que el desarrollo de ERGE es más probable cuando existe un incremento de peso corporal, y que la asociación entre obesidad y ERGE es probablemente sólo consecuencia de esta ganancia de peso, que es lo que conduce a ambas condiciones.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son:

2.1. **OBJTIVO PRIMARIO:** Evaluar de manera prospectiva el efecto de la ganancia ponderal sobre el desarrollo de ERGE.

2.2. **OBJETIVO SECUNDARIO:** Evaluar otros posibles factores predictivos del desarrollo de ERGE.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

Con los objetivos previamente expuestos diseñamos dos estudios de cohortes prospectivos.

1. ESTUDIO 1

1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO (ESTUDIO 1)

La cohorte original de este primer estudio fueron todos los sujetos participantes en un estudio de casos y controles en 2004, que incluía 136 sujetos con SII (casos), de los cuales 70 eran pacientes con SII que habían solicitado atención médica por su SII y 66 eran sujetos de la población general con criterios para ser diagnosticados de SII, pero que nunca habían consultado al médico por este motivo, y 119 sujetos sanos macheados por edad y sexo con los casos (controles).

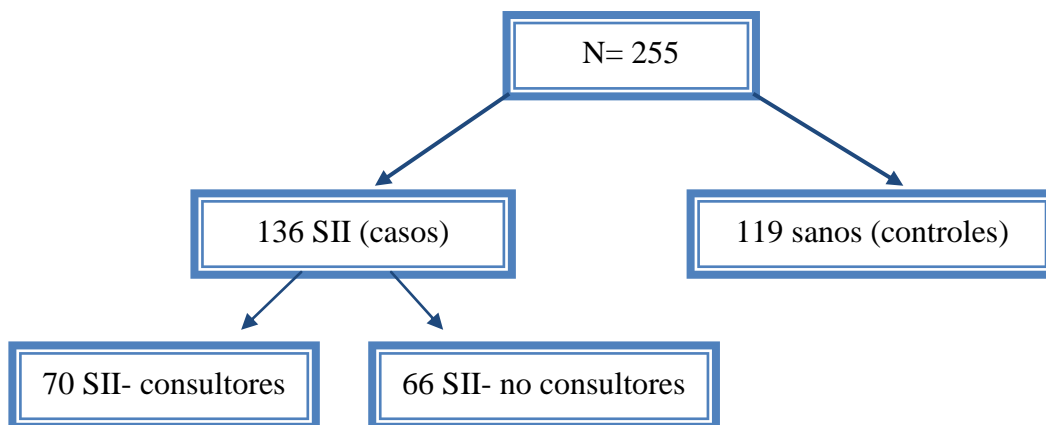


Figura 7: Población inicial de estudio 1

Los casos eran todos sujetos con criterios Roma II de SII. Se definió paciente con SII- consultor como todo paciente que había consultado por síntomas intestinales

habiendo sido diagnosticado de SII por el médico tras los oportunos estudios complementarios. Estos pacientes fueron reclutados de centros de atención primaria y de consultas de aparato digestivo de centros de especialidades del área 7 de Madrid, que proporciona atención médica a unos 515000 habitantes de esta comunidad. No se incluyeron pacientes con SII provenientes de consultas de tercer nivel para facilitar que la muestra fuera lo más representativa posible de la población general.

Se definió paciente con SII- no consultor como cualquier paciente de la población general con síntomas de SII y que cumpliera los criterios Roma II de SII, pero que nunca habían consultado al médico por este motivo.

Los controles eran sujetos de la población general sin dolor abdominal recurrente ni síntomas intestinales, sin enfermedades crónicas relevantes y sin antecedentes de cirugía abdominal.

Tanto los sujetos con SII- no consultores y los controles fueron reclutados entre la población general residente en la misma área geográfica que los pacientes consultores.

Se invitó a participar en el estudio a diversos sujetos de la misma área geográfica, siendo los únicos criterios de exclusión ser pariente de un paciente con SII reclutado, y ser paciente o familiar de pacientes que están siendo asistidos en nuestras instalaciones médicas por cualquier motivo. Tras la aceptación por parte del sujeto de participar, se realizó una breve entrevista en la que se interrogaba sobre su historia médica (para excluir pacientes con enfermedades crónicas), sobre la existencia de dolor abdominal recurrente, síntomas intestinales (para clasificar a los sujetos como posibles pacientes con SII según los criterios de Roma II o controles sanos) y consultas médicas

previas en relación con los síntomas intestinales (para identificar posibles pacientes con SII no consultores).

Los sujetos que en esta entrevista presentaban síntomas de SII pero no cumplían los criterios Roma II para su diagnóstico o aquellos que los cumplían pero habían consultado al médico por ese motivo, no fueron seleccionados.

Los criterios de inclusión de este primer estudio de casos y controles para los sujetos con SII (consultores y no consultores) fueron tener una edad entre 18 y 65 años y cumplir los criterios Roma II de SII. Los controles sanos fueron matcheados con los casos (SII) por edad (± 5 años), sexo y nivel educativo alcanzado (estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios).

Los criterios de exclusión fueron antecedentes personales de enfermedad psiquiátrica que hubiera requerido tratamiento, déficit visual o auditivo o incapacidad para completar los cuestionarios utilizados en el estudio.

El estudio inicial de casos y controles fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Clínico San Carlos y todos los participantes finalmente seleccionados firmaron un documento de consentimiento informado previo a su participación.

Se excluyeron del estudio de seguimiento aquellos participantes de los que no disponíamos de información sobre el peso y la altura (33 pacientes con SII), por lo que finalmente 222 sujetos fueron seleccionados para el estudio de seguimiento.

1.2. INSTRUMENTOS (ESTUDIO 1)

Todos los participantes del estudio completaron una serie de cuestionarios para recoger información sobre datos socio-demográficos, síntomas gastrointestinales, incluyendo síntomas de ERGE, síntomas psicológicos y calidad de vida.

El cuestionario clínico incluía preguntas sobre datos sociales y demográficos, peso y altura, síntomas gastrointestinales y recursos médicos utilizados, incluyendo número de visitas médicas por los síntomas intestinales en el último año. Este cuestionario ya ha sido utilizado en otro estudio poblacional sobre SII y permite verificar tanto la existencia de los criterios Roma II para el diagnóstico del SII como las consultas médicas realizadas en el último año (282).

Para la recogida de información sobre síntomas de ERGE se utilizó la versión validada en español (15) del Gastro-Esophageal Reflux Questionnaire (GERQ) (283), que es un cuestionario de 76 ítems que cuantifica la intensidad de diferentes síntomas de reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación, dolor, disfagia, etc.)

En cuanto a la evaluación psicológica se utilizaron las versiones validadas para su uso en español (284) del cuestionario STAI (285) para valorar ansiedad estado (AE) y ansiedad rasgo (AR) y del Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 (MMPI-2) para evaluar rasgos de la personalidad (286).

El STAI es un cuestionario autoadministrable que evalúa la ansiedad como estado y como rasgo. Fue adaptado por Seisdedos N (TEA Ediciones en 1982); consta de 40 ítems y las posibles respuestas varían, en una escala likert de cuatro puntos, entre 0 = nada y 3 = mucho, por lo que las puntuaciones más altas indican la presencia de un alto nivel de ansiedad. La ansiedad estado es definida como un estado emocional

transitorio que varía en intensidad, fluctúa a lo largo del tiempo y se caracteriza por sentimientos de tensión, aprensión y una actividad aumentada del sistema nervioso autónomo. Evalúa como se siente el sujeto en un determinado momento. La ansiedad rasgo es definida como la predisposición de respuesta, individual y relativamente estable en cada sujeto, ante situaciones percibidas como amenazantes. Evalúa como se siente el sujeto la mayor parte del tiempo.

El cuestionario multifásico de personalidad de Minnesota -2 (MMPI-2) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar rasgos patológicos de personalidad (hipocondría, depresión, histeria, desviación psicopática, paranoia, psicoastenia, esquizofrenia, hipomanía e introversión social).

La hipocondría se define como preocupación excesiva por la salud, quejas somáticas, con escasa base orgánica. La depresión hace referencia a la presencia de sintomatología depresiva: desánimo, falta de felicidad, de interés, apatía, retardo psicomotor, irritabilidad y tendencia a la preocupación. La histeria refleja la existencia de quejas físicas específicas ó trastornos molestos, negación de los problemas de la vida, o de la ansiedad social, necesidad de afecto, quejas somáticas e inhibición de la agresión.

El cuestionario MMPI-2 consta de 567 afirmaciones y los sujetos tienen que responder verdadero o falso. Los valores normativos para la población española están disponibles. Los 567 ítems conforman 10 escalas clínicas, que exploran distintos aspectos de la personalidad y 3 escalas de validación, que señalan el grado de confiabilidad de las respuestas obtenidas.

La calidad de vida fue evaluada mediante la versión española (287) del Short Form-36 (SF-36) (288-290) , que es un instrumento genérico, ampliamente utilizado para medir la calidad de vida relacionada con la salud, que detecta tanto estados positivos de la salud como negativos y explora salud física y mental. El SF36 consta de 36 ítems que exploran 8 dimensiones del estado de la salud: Función Física (limitaciones físicas), Rol Físico (interferencia en el trabajo y actividades diarias), Dolor Corporal (intensidad del dolor y su efecto en las actividades), Salud General (valoración personal de la salud), Vitalidad (sentimiento de energía), Función Social (interferencia en la vida social habitual), Rol Emocional (interferencia en el trabajo u otras actividades diarias), Salud Mental (depresión, ansiedad, control emocional y de la conducta) y Evolución declarada de la salud (valoración de la salud actual comparada con la de un año atrás). El SF36 puntúa en una escala de 0 a 100; las cifras más altas indican una mejor calidad de vida.

1.3. SEGUIMIENTO (ESTUDIO 1)

Tras esta entrevista inicial realizada en 2004 no se contactó con los sujetos participantes para ningún otro estudio ni para realizar ninguna intervención médica, hasta el 2009. En 2009 se contactó telefónicamente con los 222 sujetos participantes que habían sido seleccionados para el estudio de seguimiento por disponer de toda la información necesaria, incluyendo peso y talla. Se realizaron a cada sujeto al menos 3 llamadas, en días diferentes y a diferentes horarios, antes de considerar al sujeto como no- respondedor.

El estudio de seguimiento fue también aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos y se solicitó consentimiento verbal a todos los sujetos con los que se logró contactar para participar en el estudio de seguimiento.

Un gastroenterólogo realizó todas las entrevistas telefónicas, que consistían en recogida de información sobre peso y altura actual, preguntas del GERQ sobre síntomas de ERGE, preguntas para evaluar la presencia de SII de acuerdo a los criterios de Roma II y una breve entrevista clínica con el sujeto donde se interroga el uso de IBP y las razones para ello, con el fin de detectar pacientes con ERGE asintomáticos en el momento de la entrevista por estar en tratamiento con IBP.

1.4. VARIABLES Y DEFINICIONES (ESTUDIO 1)

La ERGE fue definida tanto basalmente como en la entrevista de seguimiento como la presencia de pirosis o regurgitación al menos una vez a la semana.

El SII fue definido, tanto basalmente como en la entrevista de seguimiento, de acuerdo a los criterios de Roma II, es decir como la presencia de malestar o dolor abdominal durante al menos 12 semanas en los últimos 12 meses, asociado con dos o más de las siguientes características: 1) alivio del dolor con la defecación, 2) inicio asociado con un cambio en la frecuencia de la deposición o 3) inicio asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

En cuanto a las variables demográficas, el estado civil se dividió en tres categorías: soltero, casado u otro; el nivel educativo en estudios primarios, secundarios o universitarios y la situación laboral se dividió en cuatro categorías: trabajador activo o ama de casa, desempleado, jubilado o estudiante.

El IMC fue calculado tanto basalmente como tras la entrevista de seguimiento a partir del peso y la altura referida por los sujetos.

Las variables psicológicas incluidas en el análisis fueron la ansiedad rasgo del cuestionario STAI y la puntuación en las escalas de hipocondriasis, depresión e histeria del cuestionario MMPI-2. La AR se expresó como percentil de acuerdo a las tablas estandarizadas de nuestra población y la hipocondriasis, la depresión y la histeria como puntuación T-score.

1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se definió desarrollo de ERGE como sujetos sin ERGE según los cuestionarios basales y con criterios de ERGE en la entrevista de seguimiento.

Se hizo un análisis descriptivo de la aparición y desaparición de ERGE.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de ANOVA y para la de variables cualitativas el test de Chi cuadrado.

Se aplicó un modelo de regresión logística condicional (“stepwise forward”) para identificar factores asociados con el inicio de ERGE, incluyendo como variables independientes la edad, las variables sociodemográficas, la presencia de SII basal, el IMC basal, el IMC tras el periodo de seguimiento, el cambio de peso, la ansiedad rasgo y las puntuaciones en las escalas de hipocondriasis, depresión e histeria.

Los análisis estadísticos se han realizado utilizando el paquete estadístico SPSS, en su versión 15.0.

2. ESTUDIO 2

2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO (ESTUDIO 2)

La cohorte original de este segundo estudio fueron todas las mujeres participantes en un estudio de casos y controles en 2004 que tenía como objetivo evaluar el desarrollo de síntomas de ERGE durante el embarazo y tras un año de seguimiento. Este estudio incluía 404 mujeres embarazadas de menos de 12 semanas de gestación (casos) y 350 mujeres no embarazadas machedas con los casos reclutadas de la población general.

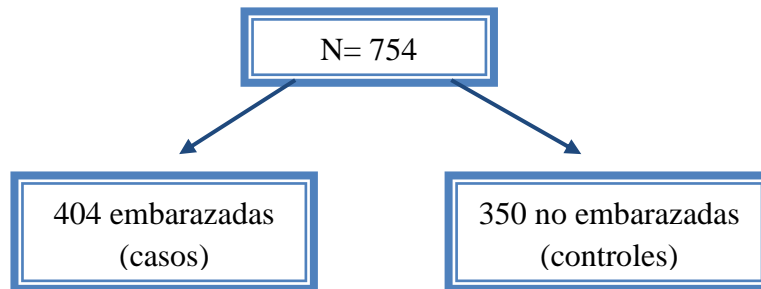


Figura 8: Población inicial estudio 2

Las mujeres embarazadas fueron reclutadas de forma consecutiva de un único centro obstétrico que da cobertura médica al distrito de La Latina, en Madrid. En 2003, este distrito tenía registrados 244261 residentes, de los cuales un 9,4% eran inmigrantes de habla hispana de origen sudamericano. Los criterios de inclusión fueron tener entre 18 y 45 años y estar embarazada de menos de 12 semanas, de acuerdo a la fecha de la última menstruación.

Los controles (mujeres no embarazadas) fueron reclutados entre la población general de entre 18 y 45 años que residía en el mismo distrito madrileño, mediante llamadas aleatorias realizadas por entrevistadores profesionales entrenados para ello. Los controles fueron machedos con los casos por edad (± 5 años).

Los criterios de exclusión fueron tanto para casos como para controles haber estado embarazada en el año previo, no disponer de teléfono en casa, no tener como lengua materna el español y haber sido sometida a cualquier tipo de cirugía esofagogástrica o dilatación esofágica.

Este estudio inicial de casos y controles también fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Clínico San Carlos y todos los participantes finalmente seleccionados dieron su consentimiento para participar en él, las mujeres embarazadas lo hicieron por escrito y los controles de forma verbal.

2.2. INSTRUMENTOS (ESTUDIO 2)

A todas las participantes de este estudio casos y controles se les realizó una entrevista telefónica dirigida por entrevistadores profesionales entrenados. En esta entrevista inicial se recogió información sobre datos sociodemográficos (edad, país de origen, estado civil, situación laboral y nivel educativo), peso y altura, historia familiar de ERGE o de otros síntomas digestivos, síntomas de ERGE y presencia y gravedad de síntomas psicósomáticos.

Los síntomas de ERGE se evaluaron al igual que en estudio 1 mediante la versión validada en español (15) del Gastro-Esophageal Reflux Questionnaire (GERQ) (283), que es un cuestionario adaptado y validado para su uso telefónico en España.

Para evaluar la presencia y gravedad de síntomas psicósomáticos se utilizó el PSC (“Psychosomatic symptoms checklist), desarrollado por Cox y cols. en 1975. Se trata de una escala de 17 ítems que hacen referencia a molestias psicósomáticas, y en

las que se solicita al sujeto que identifique la frecuencia e intensidad de cada una de estas alteraciones, eligiendo entre 0-1-2-3-4, en donde el nivel inferior para frecuencia corresponde a la ausencia de dicho problema y el nivel 4 a su ocurrencia a diario. Para la intensidad, 0 y 4 son también los extremos entre la ausencia de molestia y una molestia extrema.

2.3. SEGUIMIENTO (ESTUDIO 2)

Tras la entrevista telefónica inicial realizada en 2004 no se contactó con los sujetos participantes para ningún otro estudio ni para realizar ninguna intervención médica, hasta Junio del 2010. En 2010 se realizaron de nuevo llamadas telefónicas a todos los participantes del estudio inicial. Al igual que en el seguimiento del estudio 1, se realizaron a cada participante al menos 3 llamadas, en días diferentes y a diferentes horarios, antes de considerar al sujeto como no- respondedor.

El estudio de seguimiento fue también aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos y se solicitó consentimiento verbal a todos los sujetos con los que se logró contactar para participar en el estudio de seguimiento.

La entrevista de seguimiento en este estudio fue realizada también por entrevistadores profesionales entrenados y se utilizaron los mismos instrumentos y metodologías que en la entrevista inicial del 2004, para recoger información sobre síntomas de ERGE, peso y altura y síntomas psicosomáticos.

2.4. VARIABLES Y DEFINICIONES (ESTUDIO 2)

Se consideró que un sujeto tenía ERGE tanto basalmente como en la entrevista de seguimiento cuando refería pirosis o regurgitación al menos una vez a la semana.

En cuanto a las variables demográficas, el país de origen se dividió en dos categorías: España o Sudamérica; al igual que el estado civil: casado o soltero/viudo/divorciado; el nivel educativo se dividió en tres categorías: estudios primarios, secundarios o universitarios y la situación laboral se dividió en cuatro categorías: trabajador activo, desempleado, ama de casa o estudiante.

La historia familiar se dividió en tres categorías en función de si no tenían antecedentes familiares, si tenían historia familiar de síntomas de ERGE o si tenían historia familiar de otras enfermedades digestivas.

Se calculó tanto basalmente como tras la entrevista de seguimiento el IMC de acuerdo al peso y la talla referidos por los sujetos y se categorizó en normopeso cuando el IMC era menor de 25 Kg/m^2 , sobrepeso cuando era entre 25 y $29,9 \text{ Kg/m}^2$ y obesidad cuando el IMC era mayor o igual a 30 Kg/m^2 .

El aumento de peso entre la entrevista inicial y la de seguimiento se dividió en dos categorías, los que habían ganado menos de 5Kg y los que habían sufrido una ganancia ponderal mayor de 5 Kg.

La presencia de síntomas psicossomáticos se evaluó como variable continua (aumento en la puntuación global del PSC) y en categorías (menos de 8 o más o igual a 8), de acuerdo a un estudio previo poblacional (16), en el que la mediana de la muestra era de 8.

2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO (ESTUDIO 2)

Se definió desarrollo de ERGE como sujetos sin ERGE según la entrevista basal y con criterios de ERGE en la entrevista de seguimiento.

Se hizo un análisis descriptivo de la aparición y desaparición de ERGE.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de ANOVA y para la de variables cualitativas el test de Chi cuadrado.

Se aplicó un modelo de regresión logística para identificar factores asociados con el inicio de la ERGE, incluyendo como variables independientes: edad, historia familiar de síntomas de ERGE, IMC basal, IMC alcanzado tras los 5 años de seguimiento, cambio en el peso durante el seguimiento, puntuación PSC basal y en la entrevista de seguimiento y cambio de la puntuación PSC durante el periodo de seguimiento.

Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 15,0 del paquete estadístico SPSS.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1. ESTUDIO 1

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

222 sujetos fueron elegidos para el estudio de seguimiento por disponer de todos los datos basales. De ellos 69 eran hombres (31,1%) y 153 mujeres (68,9%). La edad media era de $37,96 \pm 13,48$ años y el IMC medio era de $23,22 \pm 3,59$ Kg/m².

En cuanto al nivel de estudios 41 sujetos (18,5%) tenían estudios primarios, 53 (23,9%) tenían estudios secundarios y 128 (57,7%) tenían estudios universitarios. La mayoría, 186 (83,8%) eran activos laboralmente o amas de casa, 8 (3,6%) estaban desempleados, 5 (2,3%) estaban jubilados y 23 (10,4%) eran estudiantes.

De los 222 sujetos, 110 (49,5%) estaban solteros, 91 (41%) estaban casados o vivían en pareja y 21 (9,5%) estaban divorciados, separados o viudos.

Al inicio del estudio, en 2004, 51 sujetos (23,0%) presentaban síntomas de ERGE con una periodicidad de al menos una vez a la semana y 103 (46,4%) cumplían criterios Roma II de SII.

1.2. RESPUESTA EN EL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO

El tiempo transcurrido entre las dos entrevistas fue de $4,3 \pm 0,7$ años (rango: 3-6 años). Se logró contactar telefónicamente para la entrevista de seguimiento con 185 sujetos, lo que supone una tasa de respuesta del 83,3%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y no respondedores (Tabla 10).

	Respondedores (N= 185)	No respondedores (N=37)	<i>p</i>
Edad	38,23 ± 13,43	36,65 ± 13,82	0,52
Sexo			
Hombres	54 (78,3%)	15 (21,7%)	0,18
Mujeres	131 (85,6%)	22 (14,4%)	
Nivel educativo			
Estudios primarios	37 (90,2%)	4 (9,8%)	0,12
Estudios secundarios	47 (88,7%)	6 (11,3%)	
Estudios universitarios	27 (78,9%)	101 (21,1%)	
Estado civil			
Solteros	88 (80,0%)	22 (20,0%)	0,15
Casados o en pareja	81 (89,0%)	10 (11,0%)	
Divorciados, separados o viudos	16 (76,2%)	5 (23,8%)	
Situación laboral			
Trabajador o ama de casa	154 (82,8%)	32 (17,2%)	0,37
Desempleado	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
Jubilado	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Estudiante	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
ERGE			
Sí	44 (86,3%)	7 (13,7%)	0,67
No	141 (82,5%)	30 (17,5%)	
SII			
Sí	83 (80,6%)	20 (19,4%)	0,55
No	102 (85,7%)	17 (14,3%)	
IMC	23,29 ± 3,47	22,91 ± 4,22	0,55
Ansiedad rasgo (AR)	37,88 ± 29,15	42,35 ± 28,78	0,39
Hipocondriasis (T-score)	55,46 ± 12,42	54,11 ± 11,92	0,54
Depresión (T-score)	50,35 ± 9,81	50,11 ± 9,11	0,89
Histeria (T-score)	55,31 ± 11,79	56,22 ± 10,89	0,63

Tabla 10: Características basales de de respondedores y no respondedores.

1.3. DESARROLLO Y DESAPARICIÓN DE ERGE

14 de los 141 sujetos sin ERGE en la entrevista inicial, lo desarrollan, es decir la tasa de aparición de ERGE a los 5 años es del 9,93%, lo que supone una incidencia anual estimada de 2,31%.

De los 44 sujetos con ERGE en la entrevista basal, 34 ya no lo sufren en la entrevista de seguimiento, lo que supone una tasa de desaparición de 77,27% a los 5 años.

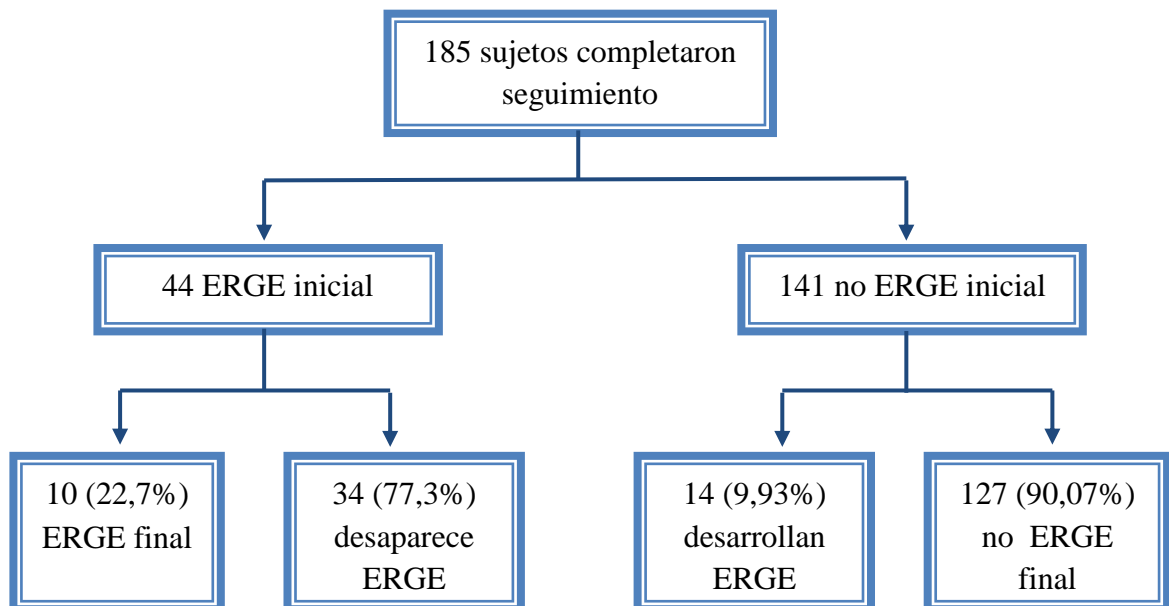


Figura 9: Aparición y desaparición de ERGE (estudio 1)

1.4. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE ERGE

En la comparación univariante, los sujetos que desarrollaban ERGE eran más mayores y tenían menor nivel educativo que los que no desarrollaban ERGE. Además tenían mayores T-Score de hipocondriasis e histeria en la entrevista inicial, mayor IMC final y habían ganado más peso durante el seguimiento que los sujetos que no

desarrollaban ERGE. Entre los sujetos que desarrollaban ERGE era además más frecuente que persistiera su SII, que entre aquellos que no desarrollaban ERGE (Tabla 11).

	No desarrollan ERGE (N = 127)	Desarrollan ERGE (N = 14)	OR univariante
Edad	37,55,± 13,29	44,43 ± 13,53	1,04 (1,00- 1,08)
Años de seguimiento	4,19 ± 0,65	4,21 ± 0,58	1,06 (0,45- 2,52)
Género			
Hombres	37 (97,4%)	1 (2,6%)	1
Mujeres	90 (87,4%)	13 (12,6%)	5,34 (0,67-42,34)
Nivel educativo			
Estudios primarios	20 (74,1%)	7 (25,9%)	1
Estudios secundarios	34 (97,1%)	1 (2,9%)	0,08 (0,01- 0,73)
Estudios universitarios	73 (92,4%)	6 (7,6%)	0,23 (0,07- 0,78)
Estado civil			
Soltero	64 (92,8%)	5 (7,2%)	1
Casado o en pareja	51 (85,0%)	9 (15%)	2,26 (0,71-7,16)
Divorciados, separados o viudos	12 (100%)	0	-
Situación laboral			
Trabajador o ama de casa	105 (89,7%)	12 (10,3%)	1
Desempleado	4 (80,0%)	1 (20,0%)	2,19 (0,23-21,20)
Jubilado	2 (66,7%)	1 (33,3%)	4,37 (0,37-51,91)
Estudiante	16 (100%)	0	-
SII			
Continua sin SII	87 (94,6%)	5 (5,4%)	1
Desarrolla SII	3 (100%)	0	-
Desaparece SII	24 (82,8%)	5 (17,2%)	3,62 (0,97-13,66)
Continua con SII	13 (76,5%)	4 (23,5%)	5,35 (1,27-22,55)

IMC inicial	23,38 ± 2,86	23,57 ± 2,72	1,15 (0,95-1,37)
IMC final	22,63 ± 3,83	25,00 ± 2,79	1,18 (1,02-1,37)
Cambio en el peso (Kg)	1,18 ± 3,60	3,50 ± 2,71	1,19 (1,02-1,38)
Ansiedad estado (AE)	29,64 ± 25,88	30,00 ± 34,10	1,01 (0,99- 1,03)
Ansiedad rasgo (AR)	35,55 ± 28,29	38,93 ± 28,84	1,00 (0,98-1,02)
Hipocondriasis (T-Score)	51,39 ±9,64	64,00 ± 15,79	1,09 (1,04- 1,14)
Depresión (T-Score)	49,49 ± 9,26	53,93 ± 14,60	1,04 (0,99-1,09)
Histeria (T-Score)	52,83 ± 9,85	62,29 ± 14,91	1,08 (1,02-1,14)

Tabla 11: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento

Cuando se aplica un modelo de regresión logística condicional, sólo el t-score de hipocondriasis al inicio (OR: 1,09, 95%IC: 1,04- 1,15) y la ganancia ponderal (OR: 1,21, 95%IC: 1,01- 1,44) están asociados de manera independiente con el desarrollo de ERGE.

2. ESTUDIO 2

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Setecientas cincuenta y cuatro mujeres fueron elegidas para el estudio de seguimiento. De ellas, 593 eran de nacionalidad española (78,6%) y las 161 restantes eran de origen sudamericano (21,4%). La edad media de las mujeres al inicio del estudio era de $30,01 \pm 4,78$ y su IMC medio era de $22,73 \pm 3,63$.

En cuanto al nivel de estudios de las mujeres participantes, 109 (14,5%) tenían estudios primarios, 312 (41,5%) tenían estudios secundarios y 331 (44,0%) tenían estudios universitarios. Dos mujeres no especificaron en la entrevista inicial su nivel de estudios.

La mayoría de las mujeres, 562 (74,6%) eran mujeres activas laboralmente, 102 (13,5%) estaban desempleadas, 52 (6,9%) eran amas de casa y 37 (4,9%) eran estudiantes. Una mujer, no contestó a las preguntas respecto a su situación laboral.

De las 754 mujeres, 753 proporcionaron información en la entrevista inicial sobre su estado civil. La mayoría, 519 (68,9%) estaban casadas o vivían con su pareja y el resto, 234 (31,1%) eran solteras, separadas o divorciadas, o viudas.

Respecto a los antecedentes familiares, 482 (64,3%) no tenían historia familiar de ERGE o de otra enfermedad gastroesofágica, 146 (19,5%) tenían antecedentes familiares de ERGE y las 122 restantes (16,2%) referían historia familiar de otras enfermedades gastroesofágicas diferentes a la ERGE.

Al inicio del estudio, en 2004, 404 mujeres estaban embarazadas de menos de 12 semanas (53,6%) y las 350 restantes (46,4%) no estaban embarazadas.

Cincuenta mujeres (6,6%) presentaban síntomas de ERGE al menos una vez a la semana al inicio del estudio.

2.2. RESPUESTA EN EL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO

El tiempo transcurrido entre las dos entre las dos entrevistas fue de $5,6 \pm 0,3$ años (rango: 5-6 años).

Se logró contactar telefónicamente para la entrevista de seguimiento con 295 sujetos de los 754 que completaron la entrevista inicial, lo que supone una tasa de respuesta del 39,1%.

Según el análisis univariante la mayor edad, la nacionalidad española y estar casadas o vivir en pareja se asociaban con respuesta en el cuestionario de seguimiento (Tabla 12)

	Respondedores (N = 295)	No respondedores (N= 459)	<i>p</i>
Edad	30,72 \pm 4,47	29,56 \pm 4,91	0,001
Cohorte de reclutamiento			
Embarazadas	167 (41,3%)	237 (58,7%)	0,20
No embarazadas	128 (36,6%)	222 (63,4%)	
País de origen			
España	252 (42,5%)	341 (57,5%)	<0,001
América Latina	43 (26,7%)	118 (73,3%)	
Nivel educativo			
Estudios primarios	42 (38,5%)	67 (61,5%)	0,362
Estudios secundarios	114 (36,5%)	198 (63,5%)	
Estudios universitarios	139 (42%)	192 (58,0%)	

Estado civil			
Soltera, viuda o divorciada	78 (33,3%)	156 (66,7%)	0,029
Casada o en pareja	217 (41,8%)	302 (58,2%)	
Situación laboral			
Trabajador activo	224 (39,9%)	338 (60,1%)	0,632
Parado	41 (40,2%)	61 (59,6%)	
Ama de casa	16 (30,8%)	36 (69,2%)	
Estudiante	14 (37,8%)	23 (62,2%)	
Antecedentes familiares			
No	174 (36,1%)	308 (63,9%)	0,065
De ERGE	66 (45,2%)	80 (54,8%)	
Otra enf esofagástrica	54 (44,3%)	68 (55,7%)	
ERGE	15 (30%)	35 (70%)	0,181
IMC	22,76 ± 3,37	22,71 ± 3,78	0,85
PSC	11,58 ± 12,32	12,83 ± 12,14	0,17

Tabla 12: Características basales de la segunda cohorte, con datos de respondedores y no respondedores.

Aunque según el análisis univariante la mayor edad, la nacionalidad española y estar casadas o vivir en pareja se asocia con respuesta en el cuestionario de seguimiento, cuando se aplica un modelo de regresión logística, sólo el país de origen (Sudamérica) se asocia inversamente con responder a la entrevista de seguimiento (OR: 0,48, IC95%: 0,31 – 0,74).

2.3. DESARROLLO Y DESAPARICIÓN DE ERGE

De las 280 mujeres sin ERGE en la entrevista inicial, 27 lo desarrollan durante el periodo de seguimiento, lo que supone una tasa de aparición de ERGE a los 5 años de 9,64 %, y una incidencia anual estimada de 1,72%.

De las 15 mujeres con ERGE en la entrevista inicial, sólo 4 cumplen criterios de ERGE en la entrevista de seguimiento, en las 11 restantes el reflujo ha desaparecido, lo que supone una tasa de desaparición de ERGE a los 5 años de (73,3%).

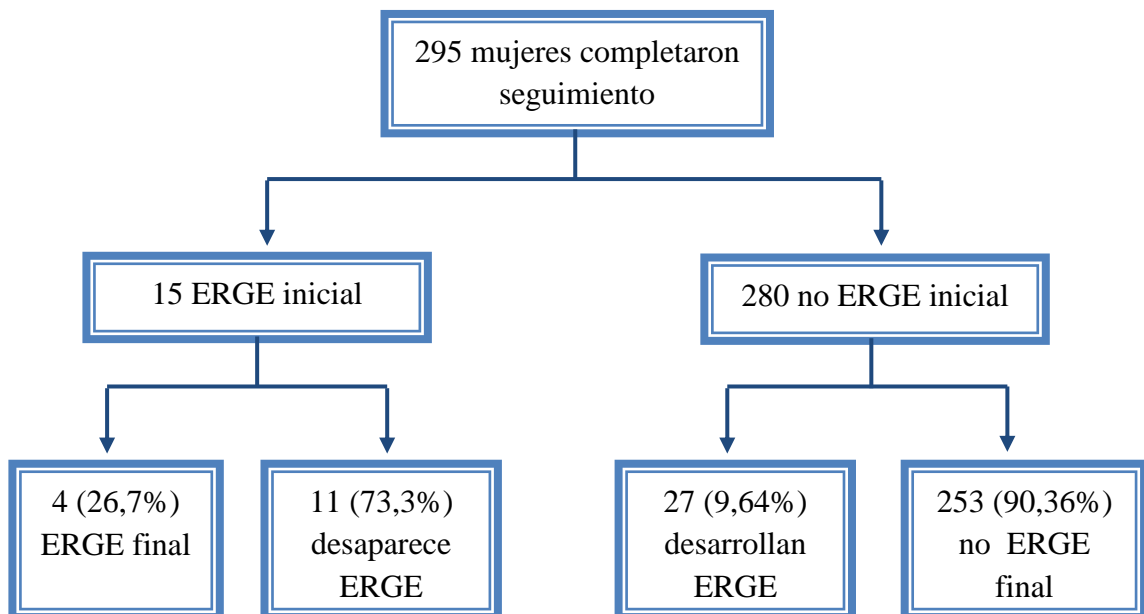


Figura 10: Aparición y desaparición de ERGE (estudio 2)

2.4. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE ERGE

En la comparación univariante, se observó que entre las mujeres que desarrollaban ERGE era más frecuente que hubieran ganado 5 Kg o más durante el

seguimiento, y que tuvieran tanto basalmente como en el seguimiento puntuaciones de 8 o mayores en el cuestionario de síntomas psicósomáticos.

El sobrepeso y la obesidad al inicio del estudio no eran más frecuentes en las mujeres que desarrollaban ERGE respecto a aquellas que no lo desarrollaban, pero las mujeres que desarrollaban ERGE eran más obesas al final que aquellas que no lo desarrollaban (Tabla 13).

	No desarrollan ERGE (N= 253)	Desarrollan ERGE (N = 27)	OR Univariante
Edad	30,88 ± 4,45	29,22 ± 3,63	0,92 (0,85-1,00)
Años de seguimiento	5,61 ± 0,31	5,50 ± 0,22	0,28 (0,07-1,15)
Cohorte de reclutamiento			
Embarazadas	142 (91%)	14 (9%)	1
No embarazadas	111 (89,5%)	13 (10,5%)	1,19 (0,54-2,63)
Nº de embarazos	1,62 ± 1,22	1,78 ± 1,22	1,10 (0,80-1,52)
País de origen			
España	220 (91,7%)	20 (8,3%)	1
América Latina	33 (82,5%)	7 (17,5%)	1,04 (0,62-2,73)
Nivel educativo			
Estudios primarios	31 (83,8%)	6 (16,2%)	1
Estudios secundarios	101 (94,5%)	6 (5,6%)	0,31 (0,09-1,02)
Estudios universitarios	121 (89,0%)	15 (11%)	0,64 (0,23-1,79)
Situación laboral			
Trabajador activo	190 (90%)	21 (10%)	1
Desempleado	35 (87,5%)	5 (12,5%)	1,29 (0,46-3,66)
Ama de casa	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0,65 (0,08-5,16)
Estudiante	14 (100%)	0 (0%)	-

Estado civil			
Casada	186 (91,2%)	18 (8,8%)	1
Soltera, divorciada o viuda	67 (88,2%)	9 (11,8%)	1,39 (0,59-3,24)
Antecedentes familiares			
No	154 (90,6%)	16 (9,4%)	1
De ERGE	55 (93,2%)	4 (6,8%)	0,70 (0,22-2,18)
Otra enf. gastroesofágica	44 (88%)	6 (12%)	1,31(0,48-3,55)
IMC inicial			
Normal (<25)	202 (91,4%)	19 (8,6%)	1
Sobrepeso (25- 29,9)	55 (93,2%)	6 (15,4%)	1,93 (0,72-5,20)
Obesidad (>30)	13 (100%)	0 (0%)	-
IMC final			
Normal (<25)	192 (91,9%)	17 (8,1%)	1
Sobrepeso (25- 29,9)	39 (90,7%)	4 (9,3%)	1,16 (0,37-3,63)
Obesidad (>30)	20 (76,9%)	6 (23,1%)	3,39 (1,20-9,57)
Ganancia de peso			
Menos de 5 Kg	223 (92,9%)	17 (7,1%)	1
Más de 5 Kg	30 (75%)	10 (25%)	3,81 (1,62-8,94)
PSC inicial			
Score menor de 8	148 (94,3%)	9 (5,7%)	1
Score de 8 o mayor	105 (85,4%)	18 (14,6%)	2,82 (1,22-6,52)
PSC al final			
Score menor de 8	83 (96,5%)	3 (3,5%)	1
Score de 8 o mayor	170 (87,6%)	24 (12,4%)	3,91 (1,14-13,34)
Incremento en PSC	6,39 ± 11,30	11,33 ± 15,49	1,03 (1,00-1,07)

Tabla 13: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento y OR en análisis univariante

Cuando se aplica un modelo de regresión logística condicional, incluyendo las variables asociadas con el desarrollo de ERGE en el análisis univariante, sólo la ganancia de peso de más de 5 Kg y tener un Score de 8 o mayor en el cuestionario basal de síntomas psicossomáticos se asocia de manera independiente con el desarrollo de ERGE (Tabla 14).

	No desarrollan ERGE (N= 253)	Desarrollan ERGE (N = 27)	OR Ajustado +
IMC final *			
Normal	192 (91,9%)	17 (8,1%)	1
Sobrepeso	39 (90,7%)	4 (9,3%)	0,58 (0,16-2,11)
Obesidad	20 (76,9%)	6 (23,1%)	0,68 (0,15-3,00)
Ganancia de peso*†			
Menos de 5 Kg	223 (92,9%)	17 (7,1%)	1
Más de 5 Kg	30 (75%)	10 (25%)	4,65 (1,72-12,53)
PSC inicial* †			
Score menor de 8	148 (94,3%)	9 (5,7%)	1
Score de 8 o mayor	105 (85,4%)	18 (14,6%)	2,88 (1,04-8,02)
PSC final*			
Score menor de 8	83 (96,5%)	3 (3,5%)	1
Score de 8 o mayor	170 (87,6%)	24 (12,4%)	2,39 (0,44-12,90)
Incremento en PSC*	6,39 ± 11,30	11,33 ± 15,49	1,04 (0,99-1,08)

*Asociación con inicio de ERGE en modelo univariante ($p < 0,05$); † asociación con inicio de ERGE en el modelo ajustado ($p < 0,05$); + Asociación con ERGE en el modelo que incluye todas las variables asociadas con inicio de ERGE

Tabla 14: Diferencias entre los que desarrollan y no desarrollan ERGE durante el seguimiento y OR en análisis según modelo ajustado a todas las variables asociadas con desarrollo de ERGE en análisis univariante

2.5. INFLUENCIA DEL SCORE INICIAL Y FINAL DEL CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS PSICOSOMÁTICOS (PSC) EN EL DESARROLLO DE ERGE

Como se ha mostrado en la tabla 13, tanto el Score inicial como final del cuestionario de síntomas psicossomáticos se asocia con el desarrollo de ERGE.

Cuando estas variables no son consideradas como variables categóricas (T-Score menor a 8 o igual o mayor de 8) sino como variables continuas se observan también diferencias estadísticamente significativas.

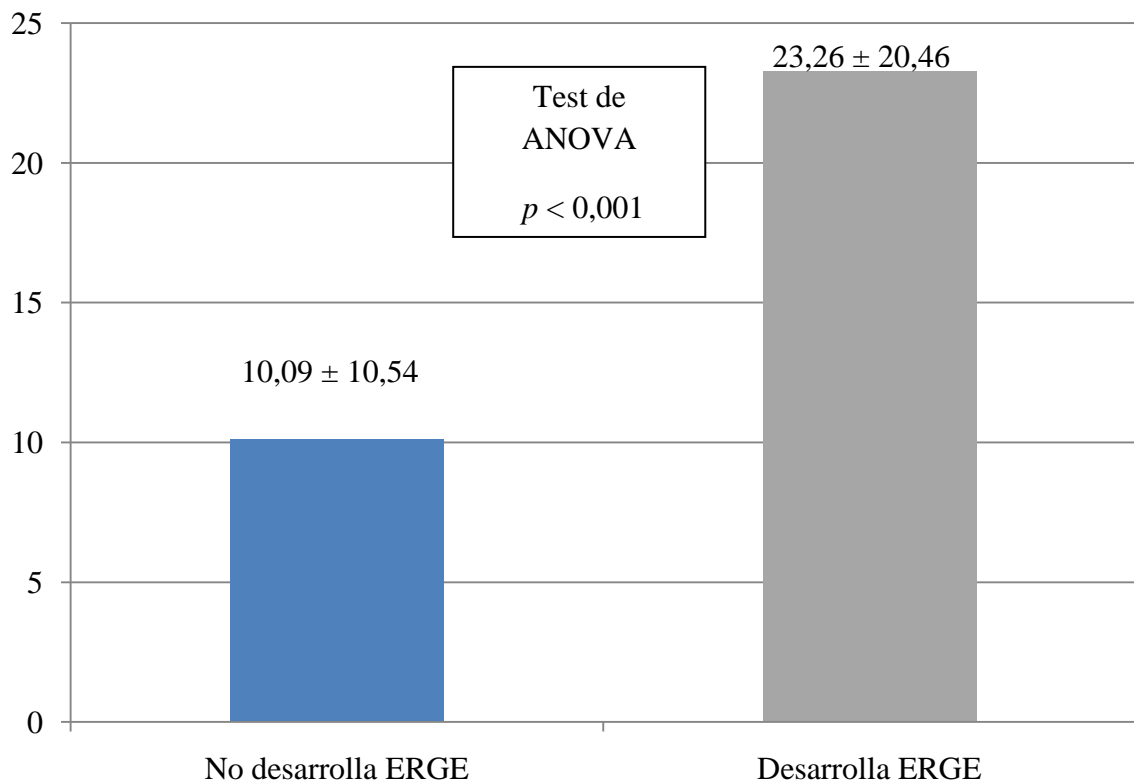


Figura 11: Score inicial PSC (variable continua)

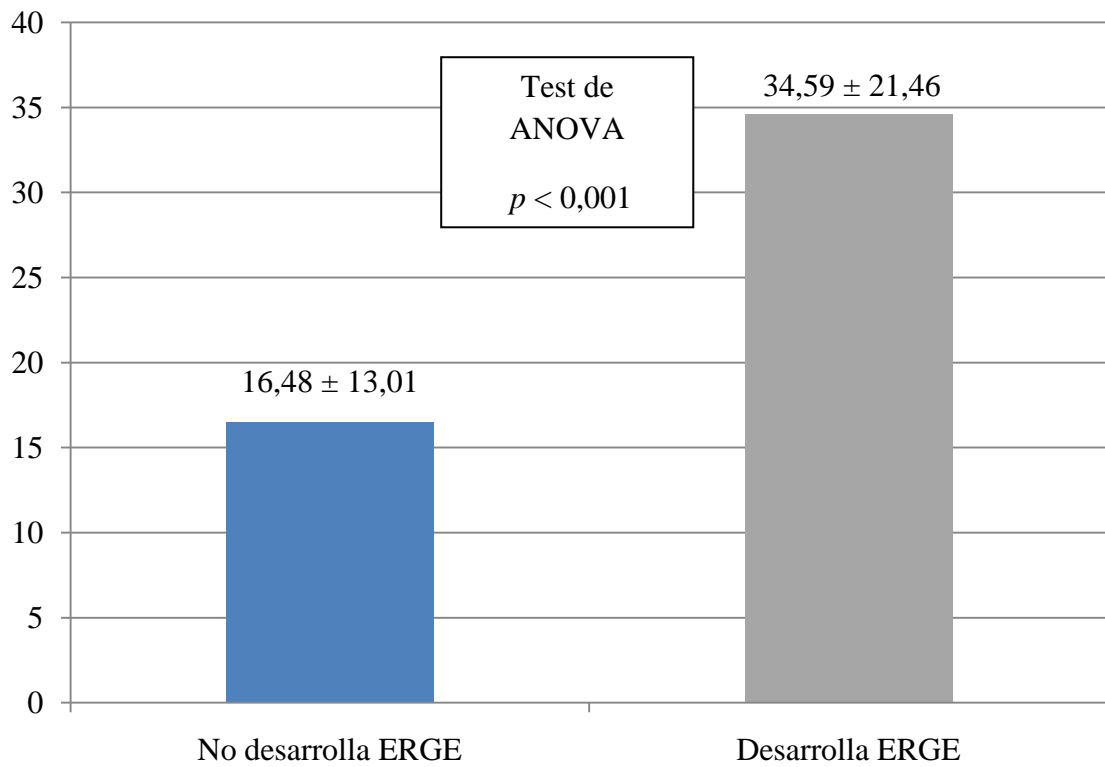


Figura 12: Score final PSC (variable continua)

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

En esta tesis se muestra por primera vez en un auténtico estudio longitudinal prospectivo que la ganancia de peso y el distrés psicológico, entendido como estrés negativo o situación en la que el nivel de estrés supera lo normal y deseable, llegando a ser potencialmente perjudicial, son factores importantes en el desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

1. TASAS DE APARICIÓN Y DESAPARICIÓN DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Realizamos dos estudios independientes, en dos poblaciones diferentes, pero similares en algunos aspectos como la edad y observamos que las tasas de aparición de ERGE son bastante similares entre sí (9,93% a los 4,3 años en el estudio 1 y 9,64% a los 5,6 años en el estudio 2), lo que nos permite estimar, aunque no se trata de un estudio epidemiológico diseñado con este objetivo, una incidencia estimada anual de ERGE de entre 2,31% en el estudio 1 y 1,72% en el estudio 2.

Estos datos de incidencia estimada son similares a los encontrados en otros estudios llevados a cabo en población española (29), donde la incidencia semestral de ERGE fue 2,2%. También son similares a los encontrados en otros estudios en poblaciones americanas, europeas o asiáticas donde la incidencia oscila entre un 1,5% anual en el estudio de Wong del 2004 realizado en Hong Kong (291), hasta un 4,3% anual en el estudio de Talley de 1992 sobre población americana (292) (Tabla 15).

Autor y año	Población	Incidencia
Talley NJ. 1992 (292)	EEUU	4,3% anual
Kay L. 1994 (293)	Dinamarca	2,6% anual
Wong WM. 2004 (291)	Hong Kong	1,5% anual
Moayyedi P. 2005 (14)	Reino Unido	3% en dos años
Rey E. 2009 (29)	España	2,2% en 6 meses
Hansen JM. 2009 (294)	Suecia	2,2% anual

Tabla 15: Principales estudios de incidencia de ERGE

Las tasas de desaparición de ERGE en nuestros estudios, de 77,27% en el primer estudio y 73,3% en el segundo estudio son concordantes con lo descrito previamente en otro estudio realizado en población española (29), y similares a las encontradas en otros estudios epidemiológicos publicados en la literatura, donde la tasa de desaparición oscila entre un 35,3% anual en el estudio de Talley (292), hasta un 83,3% anual en el estudio de Wong (291) (Tabla 16).

Autor y año	Población	Tasa de desaparición de ERGE
Talley NJ. 1992 (292)	EEUU	35,3% anual
Kay L. 1994 (293)	Dinamarca	59,2- 77,4% anual
Agreus L. 2001 (295)	Suecia	39% annual 71% a los 7 años
Wong WM. 2004 (291)	Hong Kong	83,3% anual
Rey E. 2009(29)	España	59% a los 6 meses
Hansen JM. 2009 (294)	Suecia	43% a los 5 años

Tabla 16: Principales estudios de desaparición de ERGE

La consideración de las tasas de desaparición de la enfermedad en estos dos estudios, viene motivada por la creencia de que en una enfermedad dinámica como es la ERGE, la tasa de desaparición contribuye de manera tan importante como la incidencia a la prevalencia de la enfermedad; considerando por tanto que las diferencias de prevalencia en diferentes poblaciones podrían estar relacionadas no sólo con las diferencias en la incidencia sino también con diferentes tasas de desaparición de la enfermedad.

2. GANANCIA DE PESO Y DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Aunque el sobrepeso y la obesidad se han asociado con la ERGE en múltiples estudios transversales (142;226;237;296), incluyendo nuestra población, postulándose además una relación dosis dependiente entre IMC y ERGE, los estudios transversales sólo nos permiten asegurar que si una persona tiene sobrepeso u obesidad, tiene más posibilidad de sufrir ERGE en ese momento.

Para poder establecer una posible relación de causalidad y asegurar que las personas obesas o con sobrepeso tienen más riesgo de desarrollar la ERGE que los normopesos son necesarios estudios de diseño longitudinal, como los que se presentan en esta tesis.

Nuestros resultados confirman que el IMC inicial no se asocia con el desarrollo de ERGE, es decir aunque es evidente que la ERGE es más frecuente en sujetos con sobrepeso y obesidad, si un sujeto con sobrepeso u obesidad no tiene ERGE, no tiene más riesgo de desarrollarla que un sujeto normopeso.

En cambio, el IMC final, sí se relaciona con el desarrollo de ERGE en el análisis univariante, lo que indirectamente nos apunta al efecto de la ganancia de peso. Si las personas que desarrollan ERGE tienen un IMC final mayor que las que no lo desarrollan y no había diferencias en el IMC inicial entre aquellos que desarrollan y no la enfermedad es fácil pensar que si una persona aumenta su IMC, es decir aumenta de peso, es más probable que desarrolle la ERGE.

La mayor parte de los estudios consideran el IMC como variable categórica comparando normopesos, sujetos con sobrepeso y sujetos con obesidad, pero en esta tesis se ha considerado además el IMC como variable continua lo que nos ha permitido ver que la asociación de IMC final y el desarrollo de ERGE no comienza cuando se alcanza un IMC mayor de 25 o mayor de 30, sino que los pacientes que desarrollan la ERGE tienen mayor IMC final que los que no la desarrollan, sin necesidad de que tengan sobrepeso u obesidad.

La asociación del IMC final con el desarrollo de ERGE desaparece al aplicar un modelo de regresión logística, lo que nos lleva a pensar que la ganancia de peso es un predictor de desarrollo de ERGE mucho más potente que el IMC.

La ganancia de peso, al ser condición necesaria para tener sobrepeso y obesidad, sería por tanto lo que nos conduce a que el IMC final se asocie en el análisis univariante con desarrollo de ERGE, pues obviamente el IMC más alto es más frecuente entre aquellos que han ganado peso.

3. DISTRÉS PSICOLÓGICO Y DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La influencia del distrés psicológico en la ERGE ha sido ampliamente estudiada, habiéndose identificado la somatización como un factor de riesgo para sufrir ERGE en la población general (16;297), y habiéndose mostrado en estudios poblacionales que los sujetos con ERGE tiene mayores puntuaciones en escalas de ansiedad y depresión que los sujetos sin ERGE (291;298) .

Además, el estrés es reconocido por los sujetos que sufren ERGE como uno de los principales factores que agravan los síntomas de ERGE (299;300).

La influencia de la somatización, fue demostrada por Baker y cols. mostrando que los pacientes con ERGE tienen puntuaciones más altas en las escalas de depresión, ansiedad y también en escalas de somatización (301) y posteriormente por Lee y cols. que mostraron que el distrés psicológico y el neuroticismo se relacionan con sufrir ERGE (302).

En diversos trabajos se ha postulado que los factores psicológicos no estaban relacionados con sufrir ERGE sino con consultar al médico por este motivo (303), y en este sentido disponemos también de los resultados en población española de Rey y cols. en 2009, donde se muestra que un tercio de los pacientes con ERGE que acuden a consulta presentan distrés psicológico (41). La asociación encontrada en esta tesis entre distrés psicológico y aparición de ERGE entre sujetos seleccionados de la población y no de consultas de gastroenterólogos, apoya en cambio la asociación de distrés psicológico y ERGE.

En los dos estudios que se presentan en esta tesis se muestra que los factores psicológicos se asocian con el desarrollo de ERGE, siendo el score de somatización un importante predictor de desarrollo de ERGE.

La asociación de los factores psicológicos con el desarrollo de ERGE es independiente del efecto de la ganancia de peso.

Aunque podría pensarse que una de las limitaciones de esta tesis es que se utiliza un instrumento diferente para medir distrés psicológico en cada uno de los estudios, en realidad los instrumentos utilizados no son tan diferentes entre sí.

En el estudio 1 se mide el distrés psicológico como ansiedad (rasgo y estado) y tipo de personalidad, siendo la hipocondría uno de los rasgos de personalidad estudiado. La hipocondría es la creencia infundada por parte del sujeto de padecer alguna enfermedad grave. La característica esencial de la hipocondría es la preocupación y el miedo a padecer, o la convicción de tener, una enfermedad grave, a partir de la interpretación personal de algún sensación corporal u otro signos que aparezca en el cuerpo. Esta interpretación negativa de cualquier signo corporal se asocia muy frecuentemente con angustia, miedo o ansiedad.

En el estudio 2, el distrés psicológico se mide como puntuación de síntomas somáticos, definiendo somatización como la tendencia a expresar el distrés psicológico en forma de síntomas somáticos.

El término somatización se aplica a sujetos que se quejan crónica y persistentemente de varios síntomas físicos que no tienen un origen físico identificable. Una posible explicación etiológica común es que los conflictos etiológicos internos (distrés psicológico) son expresados como signos físicos.

La somatización y la hipocondría aunque con definiciones diferentes son en realidad dos partes de un todo si tenemos en cuenta que los dos principales trastornos somáticos son la hipocondría (evaluado en el estudio 1) y el trastorno de somatización (evaluado en estudio 2). La relación entre hipocondría y somatización va más allá, ya que con frecuencia el hipocondríaco al centrar su atención emocional en una determinada función biológica, puede terminar por formar síntomas orgánicos reales, es decir por desarrollar un trastorno psicósomático.

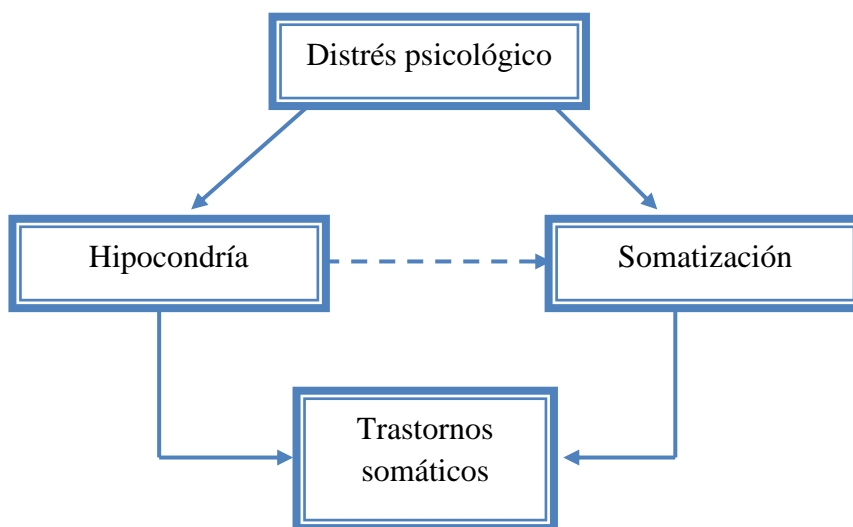


Figura 16: Relación de hipocondría y somatización

4. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ERGE Y DESARROLLO DE ERGE

Diversos estudios en la literatura han encontrado una asociación entre tener antecedentes familiares de ERGE y sufrir ERGE (137), pero en el estudio 2 de esta tesis, donde se recogen los antecedentes familiares como posible factor de riesgo del

desarrollo de ERGE, se muestra que no existe una asociación entre estos dos factores, es decir, es posible que el riesgo de sufrir ERGE sea mayor en sujetos con antecedentes familiares de la enfermedad, pero si un sujeto con antecedentes familiares de la enfermedad no la tiene, no tiene más riesgo que los sujetos sin historia familiar de desarrollarla.

5. SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Numerosos trabajos han puesto de manifiesto el solapamiento existente entre el síndrome de intestino irritable y la ERGE, de modo que según el estudio de Nastaskin del 2006 el 30-70% de los pacientes con ERGE tienen además SII (304).

En el estudio 1 de esta tesis, donde casi la mitad de la población tenía SII al inicio del estudio, mantener el SII al final del estudio se asocia en el análisis univariante con el desarrollo de ERGE, lo que nos lleva a pensar que efectivamente tener SII es un factor de riesgo para desarrollar ERGE. En cambio cuando aplicamos un modelo de regresión logística esta asociación desaparece, lo que podría estar indicándonos que el efecto del SII en el desarrollo de ERGE está mediado por otros factores como el estrés psicológico.

Otros trabajos en la literatura ya han apuntado a que la asociación de ERGE y SII puede estar asociado al estrés psicológico (305;306), y se ha demostrado que la somatización es un factor de riesgo para la asociación de ERGE y SII (307).

6. POSIBLE EXPLIACIÓN FISIOPATOGÉNICA SOBRE LA ASOCIACIÓN GANANCIA DE PESO Y DESARROLLO DE ERGE Y DISTRÉS PSICOLÓGICO Y DESARROLLO DE ERGE

Los resultados obtenidos en esta tesis, respecto a la relación entre ganancia de peso y distrés psicológico y desarrollo de ERGE, hacen que nos preguntemos sobre los posibles mecanismos fisiopatogénicos por los cuales estos factores se relacionan de manera independiente con el desarrollo de ERGE.

Aunque de manera puramente especulativa podría existir una asociación entre estos factores y dos de los mecanismos que más frecuentemente se han postulado como implicados en la patogénesis de la ERGE, por un lado el aumento de cantidad de reflujo gastroesofágico que se produciría a consecuencia del aumento de peso y por otro a la hipersensibilidad visceral que existiría en aquellos sujetos con distrés psicológico.

Cuando se compara pacientes con ERGE en los que existe una buena correlación entre síntomas y reflujo ácido en pH y pacientes en los que no existe esta correlación, se ve que los pacientes en los que no existe esta buena correlación síntomas-reflujo ácido tienen unos niveles significativamente mayores de ansiedad rasgo y de histeria (308), lo que hace pensar que la etiología de los síntomas en estos pacientes tenga más que ver con la ansiedad o la histeria más que con el reflujo ácido, y la existencia de hipersensibilidad en el contexto de distrés psicológico es un hecho probado. Diversos trabajos han mostrado que el distrés psicológico puede modular la percepción esofágica y aumentar la percepción de estímulos intraesofágicos (309), o provocar que haya una especial atención (hipervigilancia) a los estímulos fisiológicos normales del esófago, lo

que haría que fueran sintomáticos ciertos fenómenos normales que en el sujeto sin distrés pasan desapercibidos (310).

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Las poblaciones de ninguno de los dos estudios se seleccionaron aleatoriamente de la población general, por lo que en sentido estricto no son representativas de la población general, no obstante no hay ninguna razón para pensar que existe un sesgo de selección. Además todos los sujetos participantes en ambos estudios fueron seleccionados entre la población de Madrid. No obstante, estudios previos en España no han mostrado diferencias en las características de la ERGE entre medio rural o urbano ni con respecto a otras variaciones geográficas (16).
2. Presentamos dos estudios independientes, que muestran los mismos resultados, pero es imposible unir ambas muestras, ya que como se comentó anteriormente los instrumentos utilizados para evaluar distrés psicológico no son los mismos en los dos estudios.
3. El porcentaje de respuesta al estudio de seguimiento en el segundo estudio es bastante bajo (39,1%) y claramente inferior al porcentaje de respuesta en el seguimiento del estudio 1 (83,3%). Esto es debido fundamentalmente a las características de los estudios transversales realizados en 2004. En el primer estudio los sujetos participantes acudieron al hospital y rellenaron una larga lista de cuestionarios, que eran directamente explicados por un médico y una psicóloga. Una vez que ellos aceptaban participar en esta fase inicial, tienen más predisposición a completar la entrevista de seguimiento, que era realizada

además por un médico. En el segundo estudio en cambio, la entrevista inicial fue realizada telefónicamente por entrevistadores profesionales, por lo que el compromiso adquirido con la entrevista de seguimiento era menor. Otro factor que claramente influyó fue el tipo de población incluíd en el estudio 2, formada por una alta proporción de mujeres jóvenes y solteras, que probablemente en el periodo de 5 años cambiaron de domicilio y por tanto de teléfono y por una alta proporción de mujeres de nacionalidad sudamericana, que se asume tienen un grado de movilidad, en cuanto a domicilio y teléfono mayor que la población del estudio 1, que eran en su mayor parte españoles.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La ganancia de peso se asocia con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
2. El efecto de la ganancia de peso sobre el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico es independiente de la cuantía del peso ganado.
3. El efecto de la ganancia de peso sobre el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico es independiente del peso inicial o final alcanzado.
4. Los rasgos hipocondriacos de la personalidad se asocian con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
5. La somatización se asocia con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
6. El efecto de la somatización sobre el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico es independiente de tener un grado de somatización considerada patológica o no, es decir no sólo el trastorno de somatización se asocia con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico sino que la existencia de cualquier rasgo de somatización se asocia con el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS ROMA II DE SÍNDROME DE INTESTINO

IRRITABLE

Presencia de malestar o dolor abdominal durante al menos 12 semanas en los últimos 12 meses, asociado con dos o más de las siguientes características:

- 1) alivio del dolor con la defecación
- 2) inicio asociado con un cambio en la frecuencia de la deposición
- 3) inicio asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

ANEXO 2: CUESTIONARIO CLÍNICO ESTUDIO 1

Para ayudarnos a interpretar los resultados de este estudio nos gustaría preguntarle algunas cuestiones de salud general, hábitos personales y estudios realizados. Por favor, tenga la seguridad de que toda la información que aporte será estrictamente confidencial.

SEXO:

EDAD:

1. En general, ¿cómo fue su salud en el último año?

1. Inmejorable.
2. Excelente.
3. Muy buena.
4. Buena.
5. Regular.
6. Mala.
7. Muy mala.
8. Horrible.
9. No pudo ser peor.

2. ¿Tiene que elevar la cabecera de la cama para dormir en el último año?

1. No
2. Si.

3. En el último año, ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos (como mínimo un cigarrillo por día durante 30 días)?

1. No.

2. Si. ¿A qué edad comenzó?

¿Cuándo dejó de fumar?

El día que más fuma, ¿cuántos cigarrillos fuma?

¿Cuántos cigarrillos fuma habitualmente por día?

4. ¿Bebe café?

1. No.

2. Si. ¿Descafeinado o normal?

¿Cuántas tazas al día habitualmente?

Beber café, ¿empeora su los ardores de pecho? No Si.

A continuación hay una pregunta sobre bebidas que contienen alcohol (esto es cerveza, vino u otros licores como whisky vodka o ginebra o brandy. Una bebida es una cerveza, un vaso de vino o una copa de licor

5. ¿Cuánto alcohol ha bebido por semana como media en el último año?

0. Nada o menos de 1 copa/vaso a la semana.

1. 1 o 2 copa/vaso a la semana.

2. De 3 a 6 copa/vaso a la semana.

3. De 7 a 10 copa/vaso a la semana.

4. Más de 10 copa/vaso a la semana.

6. Estado civil:

1. Casado.

2. Soltero.

3. Viudo.
 4. Divorciado.
 5. Separado.
 6. Otros.
7. Por favor indique su nivel de estudios que ha alcanzado:

1. Universitarios
2. Bachillerato
3. Formación profesional
4. Colegio
5. Leer y escribir.
6. No sabe leer ni escribir.

8. Actualmente usted se encuentra:

1. Trabajando

¿Qué trabajo desempeña actualmente o ha desempeñado antes de la jubilación y/o paro?

2. En paro.
3. Jubilado.
4. A tiempo completo como ama de casa.
5. A tiempo completo como estudiante.
6. Discapacitado

9. Por favor conteste las siguientes preguntas.

¿Cuánto mide?

¿Cuánto pesa habitualmente (sin ropa)?

ANEXO 3: CUESTIONARIO GERQ

Primero, nos gustaría realizarle algunas preguntas sobre pirosis en el último año

1. Durante el último año, ¿ha tenido alguna vez ardores en el pecho? (Por favor, no tenga en cuenta el dolor o ardor en el estómago o dolor en el pecho por problemas del corazón.). (Conteste sólo una.)

1. No. Por favor pase a la pregunta número 8.
2. Sí. Por favor conteste a las siguientes preguntas.

En este estudio nos referiremos al término pirosis como ardor que sube por el pecho. Cuando conteste estas preguntas no cuente otras sensaciones como pirosis

2. Que usted recuerde, ¿cuándo fue la primera vez en su vida que notó ardores en el pecho.(Conteste sólo una)

1. En los últimos 6 meses.
2. Hace entre 7 meses y 1 año.
3. Entre 1 o 2 años.
4. Entre 2 y 5 años.
5. Entre 5 y 10 años.
6. Entre 10 y 20 años.
7. Hace más de 20 años.

3. ¿Cuántas veces ha tenido ardores en el pecho durante el último año?

1. Menos de una vez al mes.
2. Aproximadamente una vez al mes.
3. Aproximadamente una vez a la semana.
4. Varias veces a la semana.
5. Todos los días.

4. En general ¿Cómo son de molestos los ardores en el pecho?

1. Leve: Puedo ignorarlos si no pienso en ellos.
2. Moderado: No puedo ignorarlos, pero no hacen que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
3. Grave: Hacen que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
4. Muy grave: Hacen que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago

5. En el último año ¿Le han despertado alguna vez los ardores por la noche?

1. No.
2. Si.

Cuando decimos frecuente nos referimos como a más del 25% de las veces en el último año

6. ¿Le suben los ardores hasta el cuello con frecuencia?

1. No.
2. Si.

7. ¿Es frecuente que mejoren los ardores cuando toma antiácidos?

1. No.
2. Si.

3. Nunca he tomado antiácidos.

Nos gustaría hacerle algunas preguntas sobre regurgitación ácida en el último año. La regurgitación ácida es la llegada a la boca de un líquido con sabor amargo o ácido.

8. ¿Ha tenido regurgitación ácida en el último año?

1. No: Por favor pase a la pregunta 13.
2. Si : Por favor conteste las siguientes preguntas

9. Que usted recuerde, ¿Cuándo fue la primera vez que notó esta regurgitación ácida?

1. En los últimos seis meses.
2. Entre los últimos siete meses y 1 año.
3. Más de un año hasta 2 años.
4. Más de 2 años hasta 5 años.
5. Más de 5 años hasta 10 años.
6. Más de 10 años hasta 20 años.
7. Hace más de 20 años.

10. En el último año ¿Cuántas veces ha notado regurgitación ácida?

1. Menos de una vez al mes.
2. Aproximadamente una vez al mes.
3. Aproximadamente una vez a la semana.
4. Varias veces a la semana.
5. Diariamente.

11. En general ¿Cuánto es de molesta la regurgitación?

1. Leve: Puedo ignorarla si no pienso en ella
2. Moderado: No puedo ignorarla, pero no hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
3. Grave: Hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
4. Muy grave: Hace que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago

12. ¿Alguna vez le ha despertado la regurgitación ácida por la noche?

1. No
2. Si.

13. En el último año ¿Ha tenido alguna vez ardores o regurgitación ácida?

(Ha contestado sí a alguna de las preguntas de la uno a la ocho)

1. No: Por favor vaya a la pregunta 20.
2. Si: Por favor conteste las siguientes preguntas:

14. A lo largo del último año, ¿Ha tenido que interrumpir sus actividades diarias (como el trabajo, tareas del hogar, colegio, reunirse con amigos o parientes), como consecuencia de los ardores o la regurgitación ácida?

1. Nunca
2. Muy pocas veces.
3. Algunas veces.
4. Muchas veces
5. Siempre.

15. ¿Ha faltado días al trabajo (o al colegio) en el último año por haber tenido ardor o regurgitación ácida?

1. No puedo contestar, ya que durante el pasado año no fui ni al colegio ni a trabajar.
2. No
3. Si: En ese caso: ¿cuántos días?

16. ¿Ha visitado al médico por tener ardores o regurgitación en el último año?

1. No: Por favor pase a la pregunta número 20 en la página 4
2. Si: Por favor conteste las siguientes preguntas.

17. ¿Cuántas veces ha visitado al médico por el ardor o la regurgitación en el último año?

1. De 1 a 2 veces en el último año.
2. De 3 a 5 veces en el último año.
3. De 6 a 10 veces en el último año.
4. Más de 10 veces en el último año.

18. ¿Por qué fue?

1. Porque los síntomas me preocupaban mucho.
2. Porque los síntomas eran intensos o muy intensos.
3. Porque creía que podía tener una enfermedad grave.
4. Otras razones: especifique cuáles.

19. ¿Le pidió su médico alguna prueba diagnóstica por el ardor o regurgitación (como radiografías, endoscopia, manometría, pHmetría) en el último año?

1. No

2. Si: Qué prueba

Ahora nos gustaría hacerle algunas preguntas sobre dolor en el pecho (torácico) en el último año. El dolor torácico es cualquier dolor o molestia que usted siente en el pecho. Por favor no cuente como dolor torácico al ardor o a cualquier dolor que sea fundamentalmente del estómago o la tripa.

20. ¿Ha tenido dolor en el pecho en el último año?

1. No: Por favor pase a la pregunta 31.
2. Si: Por favor conteste las siguientes preguntas.

21. Que usted recuerde, ¿cuando tuvo dolor en el pecho por primera vez?

1. En los últimos seis meses.
2. Entre los últimos siete meses hasta el último año.
3. Más de un año hasta 2 años.
4. Más de 2 años hasta 5 años.
5. Más de 5 años hasta 10 años.
6. Más de 10 años hasta 20 años.
7. Hace más de 20 años.

22. ¿Cuántas veces ha tenido dolor torácico en el último año?

1. Menos de una vez al mes.
2. Aproximadamente una vez al mes.
3. Aproximadamente una vez a la semana.
4. Varias veces a la semana.
5. Diariamente.

23. En general ¿Cómo es de molesto su dolor el pecho?

1. Leve: Puedo ignorarlo si no pienso en el
2. Moderado: No puedo ignorarlo, pero no hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
3. Grave: Hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
4. Muy grave: Hace que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago

24. Cuando le duele el pecho. ¿cuánto suele durar ese dolor?

1. Menos de un minuto.
2. De un minuto a más de 5 minutos.
3. De 5 minutos a 1 hora.
4. Más de 1 hora.

25. Las bebidas muy calientes o muy frías, ¿desencadenan el dolor en el pecho?

1. No.
2. Si.

26. Tiene dificultad para tragar coincidiendo con el dolor en el pecho

1. No
2. Si.

27. ¿Empeora su dolor en el pecho cuando respira profundamente?

1. No
2. Si

28. ¿Aparece este dolor en el pecho cuando camina deprisa o cuetarriba?

1. No.
2. Si.

29. ¿Aparece el dolor en el pecho cuando camina a ritmo normal o sobre llano?

1. No
 2. Si.
30. ¿Le ha dicho alguna vez su médico si su dolor en el pecho se debe al corazón?
1. No.
 2. Si
 3. No sé.
 4. Nunca he visitado al médico por el dolor en el pecho

A continuación nos gustaría hacerle algunas preguntas sobre la dificultad para tragar (una sensación de que la comida se le queda parada en la garganta o en el pecho en el último año)

31. ¿Ha tenido dificultad para tragar en el último año?
1. No: Por favor pase a la pregunta 39.
 2. Si: Por favor conteste las siguientes preguntas.
32. Que usted recuerde ¿Cuándo tuvo dificultad para tragar por primera vez?
1. En los últimos seis meses.
 2. Entre los últimos siete meses hasta el último año.
 3. Más de un año hasta 2 años.
 4. Más de 2 años hasta 5 años.
 5. Más de 5 años hasta 10 años.
 6. Más de 10 años hasta 20 años.
 7. Hace más de 20 años.
33. ¿Cuántas veces ha tenido dificultad para tragar en el último año?
1. Menos de una vez al mes.

2. Aproximadamente una vez al mes.
 3. Aproximadamente una vez a la semana.
 4. Varias veces a la semana.
 5. Diariamente.
34. En general ¿Cómo es de molesta su dificultad para tragar generalmente?
1. Leve: Puedo ignorarla si no pienso en ella
 2. Moderado: No puedo ignorarla, pero no hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
 3. Grave: Hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
 4. Muy grave: Hace que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago
35. ¿Tiene dolor al tragar?
1. No
 2. Si
36. ¿Con qué alimentos tiene dificultad para tragar?:
1. con alimentos sólidos y líquidos.
 2. solo con alimentos sólidos
 3. Sólo con líquidos.
37. ¿Su dificultad para tragar ha empeorado en el último año?
1. Si, rápidamente.
 2. Si, lentamente.
 3. No, no ha empeorado.

38 ¿Esta dificultad para tragar va y viene de forma que hay momentos que no tiene problemas para tragar independientemente de lo que coma?

1. No
2. Si.

Nos gustaría preguntarle sobre otras molestias que haya tenido en el último año

39. ¿Ha tenido dolor de estómago o en tripa en el último año? (Por favor no incluya dolor en relación con menstruación, ardor o dolor en el pecho)

1. No, vaya a la pregunta 43.
2. Si

40. ¿Ha tenido este mismo dolor más de 6 veces en el último año?:

1. No
2. Si

41. El dolor puede localizarse en la parte superior (estómago), inferior (vientre) o ambas. Respecto a su dolor abdominal, este dolor generalmente se encuentra:

1. Por encima del ombligo, esto es, en el estómago
2. Por debajo del ombligo, esto es, en el vientre
3. En distintos lugares en ambas partes superior e inferior del abdomen.

42. En general ¿Como es de molesto el dolor de tripa?

1. Leve: Puedo ignorarlo si no pienso en él
2. Moderado: No puedo ignorarlo, pero no hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
3. Grave: Hace que cambie mi forma de vivir y lo que hago.
4. Muy grave: Hace que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago

43. ¿Ha notado en el último año que la comida se le viene a la boca o la garganta? (Por favor no incluya vómitos)

1. No.
2. Si.

NOTA: Cuando decimos frecuente nos referimos al menos a un 25% de las veces en el último año

44. ¿Ha notado frecuentemente como si tuviese un nudo en su garganta, mientras no está tragando?

1. No
2. Si

45. ¿Ha tenido frecuentemente eructos en el último año?

1. No.
2. Si.

46. ¿Cuántas veces ha tenido ganas de vomitar (nausea) en el último año?

0. Nunca.
1. Menos de una vez al mes.
2. Mas o menos una vez al mes
3. Mas o menos una vez a la semana
4. Varias veces a la semana.
5. Todos los días.

47. ¿Cuántas veces ha vomitado realmente en el último año?

0. Nunca.
1. Menos de una vez al mes.
2. Sobre una vez al mes
3. Sobre una vez a la semana
4. Varias veces a la semana.
5. Todos los días.

48. ¿Ha vomitado sangre roja brillante en el último año?

1. No.
2. Si.

49. ¿Ha tenido problemas de hipo en el último año?

1. No
2. Si.

50. En el último año, ¿ha notado con frecuencia que no podía acabar de comer porque se sentía lleno en seguida?

1. No
2. Si.

51. Alguno de los siguientes problemas le molesta más que los otros:

1. Ardores en el pecho.
2. Regurgitación ácida.
3. Dolor en el pecho.
4. Dolor de tripa. (estómago o vientre).
5. Ninguno de ellas me molesta más que el resto.

52. ¿Ha sufrido tos en el último año?

1. No
2. Si.

53. Habitualmente ¿tose entre 4 y 6 veces al día durante 4 días o más a la semana?

1. No
2. Si.

54 En el último año ¿Le ha despertado la tos por la noche?

1. No.
2. Si.

55. ¿Ha notado pitos en el pecho en el último año?

1. No.
2. Sí, pero sólo cuando me resfrío.
3. Si, ocasionalmente a parte de cuando me resfrío.
4. Si, la mayor parte de los días y noches.

56. ¿Ha notado como si le faltase la respiración en el último año?

1. No.
2. Si.

57. ¿Ha notado que le faltaba la respiración al correr sobre un terreno llano o al subir una pequeña cuesta en el último año?

1. No.
2. Si

58. ¿Se le ha puesto alguna vez la voz ronca en el último año?

1. No
2. Si.

59. ¿Ha estado embarazada en el último año?

1. No.
2. Si.

60. ¿Ha visitado alguna vez a su médico el pasado año, por cualquier motivo?

0. Ninguna.
1. Una o dos veces en el último año.
2. De tres a cinco veces en el último año.
3. De 6 a 10 veces en el último año.
4. Más de 10 veces en el último año.

Si ha visitado al médico, especifique la causa:

61. ¿Cuántas veces ha ingresado en el hospital, por cualquier razón, en el último año?

0. Ninguna.
1. Una o dos veces en el último año.
2. De tres a cinco veces en el último año.
3. De 6 a 10 veces en el último año.
4. Más de 10 veces en el último año.

Si ha sido hospitalizado, especifique la causa:

Por favor recoja sus medicinas y lea las etiquetas antes de contestar estas preguntas

62. ¿Cuántas veces ha tomado antiácidos en el último año?

0. Nunca.
1. Menos de una vez al mes.
2. Aproximadamente una vez al mes.
3. Aproximadamente una vez a la semana.
4. Varias veces a la semana.
5. Diariamente.

¿Qué marcas de antiácidos ha usado en el último año?

Por favor, especifique ¿por qué problemas de salud han tomado antiácidos en el último año?

63 ¿Ha tomado alguna de las siguientes fármacos en el último año? (en caso afirmativo diga cuantos días)

Ranitidina

Cimetidina

Famotidina

Nizatidina

Raxatidina

Omeprazol

Pantoprazol

Lansoprazol

Rabeprazol

Metoclopramida

Domperidona

Cinatapida

Por favor escriba ¿por qué problemas de salud ha tomado estas medicinas durante el último año?

64 ¿Cuántas aspirinas (Adiro,ASPIRINA o antiinflamatorios) ha tomado como media por semana en el último año?

0. Ninguno o raramente.
1. De 1 a 5 comprimidos o cápsulas al día.
2. De 6 a 10 comprimidos o cápsulas al día
3. De 11 a 14 comprimidos o cápsulas al día.
4. Más de 15 comprimidos al día.

65. ¿Cuántos fármacos para la artrosis ha tomado como media en el último año?

0. Ninguna o poco frecuentemente.
1. De 1 a 5 comprimidos por semana.
2. De 6 a 10 comprimidos por semana.
3. Más de 10 comprimidos a la semana.

¿Cuáles ha estado tomando?

66. ¿Ha tomado cualquier otro tipo de píldoras, fármacos, comprimidos (incluyendo anticonceptivos) de forma regular en el último año?

1. No.
2. Si.

Si la respuesta es sí, por favor escriba los nombres de las medicinas a continuación.

Nos gustaría preguntarle sobre sus antecedentes médicos personales en el pasado.

67. ¿Alguna vez le han dicho que tuviera una hernia de hiato?

1. No.
2. Si.

68. ¿Alguna vez ha tenido una enfermedad del esófago o estómago?

1. No.
2. Si: ¿Qué enfermedad?
 ¿Cuándo?

69. ¿Alguna vez le han dilatado el esófago?

1. No.
2. Si. ¿Cuándo?

70. ¿Alguna vez le han operado del esófago?

1. No.
2. Si ¿Cuándo?
 ¿De qué le operaron?

71. ¿Alguna vez le ha dicho el médico que tenía un problema de corazón.

1. No.
2. Si ¿Qué tipo de problema?

72. ¿Ha tenido tratamiento para el corazón en los últimos diez años?

1. No.
2. Si ¿Cuál?

ANEXO 4: CUESTIONARIO STAI

ANSIEDAD ESTADO	0 = Nada	1 = Algo	2 = Bastante	3 = Mucho
1. Me siento calmado				
2. Me siento seguro				
3. Me siento tenso				
4. Estoy contrariado				
5. Me siento a gusto				
6. Me siento alterado				
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras				
8. Me siento descansado				
9. Me siento angustiado				
10. Me siento confortable				
11. Tengo confianza en mí mismo				
12. Me siento nervioso				
13. Estoy desasegado				
14. Me siento muy atado				
15. Estoy relajado				
16. Me siento satisfecho				
17. Estoy preocupado				
18. Me siento aturdido				
19. Me siento alegre				
20. En este momento me siento bien				

ANSIEDAD RASGO	0= Casi nunca	1 = A veces	2= A menudo	3= Casi siempre
21. Me siento bien				
22. Me canso rápidamente				
23. Siento ganas de llorar				
24. Me gustaría ser tan feliz como otros				
25. Pierdo oportunidades por no decidirme rápido				
26. Me siento descansado				
27. Soy una persona tranquila				
28. Veo que las dificultades se amontonan				
29. E preocupado demasiado por cosas sin importancia				
30. Soy feliz				
31. Suelo hacer las cosas demasiado seriamente				
32. Me falta confianza en mí mismo				
33. Me siento seguro				
34. No suelo afrontar las crisis o las dificultades				
35. Me siento triste				
36. Estoy satisfecho				

37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia				
38. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos				
39. Soy una persona estable				
40. Cuando pienso en ...				

ANEXO 5: CUESTIONARIO MMPI-2

1. Me gustan las revistas de mecánica V F
2. Tengo buen apetito. V F
3. Casi siempre me levanto por las mañanas descansado y como nuevo. V F
4. Creo que me gustaría trabajar como bibliotecario. V F
5. El ruido me despierta fácilmente. V F
6. Mi padre es un buen hombre, (o lo fue en caso de haber fallecido). V F
7. Me gusta leer artículos sobre crímenes en los periódicos. V F
8. Normalmente tengo bastante calientes los pies y las manos. V F
9. En mi vida diaria hay muchas cosas que me resultan interesantes. V F
10. Actualmente, tengo tanta capacidad de trabajo como antes. V F
11. La mayor parte del tiempo me parece tener un nudo en la garganta. V F
12. Mi vida sexual es satisfactoria. V F
13. La gente debería intentar comprender sus sueños y guiarse por ellos o tomarlos como avisos. V F
14. Me divierten las historias de detectives y de misterio. V F
15. Trabajo bajo una tensión muy grande. V F
16. De vez en cuando pienso en cosas demasiado malas como para hablar de ellas. V F
17. Estoy seguro de que la vida es dura para mí. V F
18. Sufro ataques de náuseas y vómitos. V F
19. Cuando acepto un nuevo empleo, me gusta descubrir a quien debo “caerle bien”. V F

20. Muy rara vez sufro de constipación (sequedad de vientre) V F
21. A veces he deseado muchísimo abandonar el hogar. V F
22. Nadie parece comprenderme. V F
23. A veces tengo accesos de risa y llanto que no puedo controlar. V F
24. A veces estoy poseído por espíritus diabólicos. V F
25. Me gustaría ser cantante. V F
26. Cuando estoy en dificultades o problemas creo que lo mejor es callarme. V F
27. Cuando alguien me hace algún daño, siento deseos de devolvérselo si me es posible,
y esto, por cuestión de principios. V F
28. Varias veces a la semana me molesta la acidez de estómago. V F
29. A veces siento deseos de maldecir. V F
30. A menudo tengo pesadillas. V F
31. Me cuesta bastante concentrarme en una tarea o trabajo. V F
32. He tenido muy peculiares y extrañas experiencias. V F
33. Raras veces me preocupo por mi salud. V F
34. Nunca me he visto en dificultades a causa de mi conducta sexual. V F
35. Durante algún tiempo, cuando era joven, participé en pequeños robos. V F
36. Tengo tos la mayor parte del tiempo. V F
37. A veces siento deseos de romper cosas. V F
38. He tenido períodos de días, semanas o meses en los que no podía preocuparme por
las cosas, porque no tenía ánimo para nada. V F
39. Mi sueño es irregular, inquieto. V F

40. La mayor parte del tiempo parece dolerme la cabeza por todas partes. V F
41. No digo siempre la verdad. V F
42. Si los demás no se la hubieran tomado conmigo, hubiese tenido más éxito.
V F
43. Mis razonamientos son ahora mejores que nunca. V F
44. Una vez a la semana, o más a menudo, siento calor por todo el cuerpo sin causa aparente. V F
45. Tengo tan buena salud física como la mayor parte de mis amigos. V F
46. Prefiero hacerme el desentendido con amigos del colegio, o personas conocidas que no veo desde hace tiempo, a menos que ellos me hablen primero. V F
47. Casi nunca he sufrido de dolores en el pecho o en el corazón. V F
48. En muchas ocasiones me gustaría más sentarme y soñar despierto que hacer cualquier cosa. V F
49. Soy una persona sociable. V F
50. A menudo he recibido órdenes de alguien que no sabía tanto como yo. V F
51. No leo diariamente todos los artículos principales del diario. V F
52. No he llevado un tipo de vida adecuado y normal. V F
53. A menudo algunas partes de mi cuerpo tienen sensaciones de hormigueo, quemazón, picazón o bien de quedarse “dormidas”. V F
54. A mi familia no le gusta el trabajo que he elegido (o el trabajo que pienso elegir para mi futuro). V F
55. Algunas veces persisto en una cosa o tema hasta que los demás pierden la paciencia conmigo. V F
56. Me gustaría ser tan feliz como parecen ser los otros. V F

57. Muy raras veces siento dolor en la nuca. V F
58. Pienso que una gran mayoría de gente exagera sus desgracias para lograr la simpatía y ayuda de los demás. V F
59. Tengo molestias en la boca del estómago casi a diario. V F
60. Cuando estoy con gente escucho cosas extrañas. V F
61. Soy una persona importante. V F
62. A menudo he deseado ser mujer. (O si usted es mujer: nunca me ha molestado ser mujer) V F
63. Mis sentimientos no son heridos con facilidad. V F
64. Me gusta leer novelas de amor. V F
65. La mayor parte del tiempo siento melancolía. V F
66. Se viviría mejor sin leyes. V F
67. Me gusta la poesía. V F
68. A veces hago rabiar (jugando) a los animales. V F
69. Creo que me gustaría el trabajo de guardabosques. V F
70. En una discusión o debate, me dejo vencer fácilmente. V F
71. En el momento actual me es difícil tener la esperanza de llegar a ser alguien. V F
72. A veces mi alma abandona mi cuerpo. V F
73. Decididamente no tengo confianza en mí mismo. V F
74. Me gustaría ser florista. V F
75. Normalmente siento que la vida vale la pena vivirla. V F
76. Se necesita discutir mucho para con-vencer a la mayor parte de la gente de la verdad. V F

77. De vez en cuando dejo para mañana lo que debería hacer hoy. V F
78. Le agrado a la mayor parte de la gente que me conoce. V F
79. No me importa que se diviertan haciéndome bromas. V F
80. Me gustaría ser enfermero. V F
81. Creo que la mayor parte de la gente mentiría para conseguir lo que busca.
V F
82. Hago muchas cosas de las que me arrepiento luego. (Me arrepiento de más cosas o con más frecuencia que otras personas). V F
83. Tengo pocas peleas con las personas de mi familia. V F
84. Siendo joven me echaron de clase, una o más veces, por portarme mal. V F
85. A veces siento grandes deseos de hacer algo dañino o chocante. V F
86. Me gustaría asistir a reuniones o fiestas donde haya mucha alegría y ruido.
V F
87. Me he encontrado con problemas tan llenos de posibilidades que no he podido llegar a una decisión. V F
88. Creo que las mujeres deben tener tanta libertad sexual como los hombres.
V F
89. Las luchas más encarnizadas las tengo conmigo mismo. V F
90. Yo quiero mucho a mi padre. (O lo quise, si falleció). V F
91. Tengo pocas o ninguna molestia a causa de espasmos o contracciones musculares.
V F
92. No parece importarme lo que me suceda. V F
93. A veces, cuando no me siento bien, estoy irritable. V F
94. La mayor parte del tiempo me parece haber hecho algo malo o equivocado.

- V F
95. Soy feliz la mayor parte del tiempo. V F
96. Veo a mi alrededor cosas, animales o personas que otros no ven. V F
97. Parece como si la mayor parte del tiempo tuviera la cabeza cargada o llena de ruidos. V F
98. Hay algunas personas tan mandonas que me dan ganas de hacer lo contrario de lo que quieren, aunque sepa que tienen razón. V F
99. Alguien me la tiene jurada. V F
100. Nunca he hecho algo peligroso solo por el placer de hacerlo. V F
101. A menudo siento como si tuviera una venda puesta fuertemente alrededor de mi cabeza. V F
102. Alguna vez me enojo. V F
103. Me divierte más un juego cuando yo apuesto. V F
104. La mayoría de la gente es honrada por temor a ser descubierta. V F
105. En el colegio, algunas veces, fui enviado al director a causa de mi mala conducta. V F
106. Mi manera de hablar es como siempre (ni más rápida, ni más lenta, ni más atropellada, no tengo carraspera). V F
107. Mis modales en la mesa no son tan correctos en mi casa como cuando salgo a comer afuera. V F
108. Cualquier persona capacitada y dispuesta a trabajar fuerte, tiene muchas probabilidades de tener éxito. V F
109. Me parece ser tan capaz y despierto como la mayor parte de los que me rodean. V F

110. Para no perder un beneficio o ventaja, la mayoría de la gente está dispuesta a hacer cualquier cosa. V F
111. Tengo bastantes trastornos digestivos. V F
112. Me gustan el teatro y el cine. V F
113. Sé quién es el responsable de muchos de mis problemas. V F
114. A veces me siento tan atraído por las cosas de otros (zapatos, reloj), que tengo ganas de robarlas. V F
115. Ver sangre no me da miedo ni me hace mal. V F
116. Frecuentemente no puedo comprender porque he estado tan gruñón y mal-humorado. V F
117. Nunca he vomitado sangre, ni sangrado al toser. V F
118. No me preocupa contraer una enfermedad. V F
119. Me gusta recoger flores o cultivar plantas en casa. V F
120. Frecuentemente encuentro necesario defender lo que es justo. V F
121. Nunca me he entregado a prácticas sexuales fuera de lo común. V F
122. A veces mi pensamiento ha ido más rápido y delante de mis palabras. V F
123. Si pudiera entrar en un espectáculo sin pagar y estuviera seguro de no ser visto, probablemente lo haría. V F
124. Generalmente me pregunto que razón oculta puede tener otra persona cuando me hace un favor. V F
125. Creo que mi vida hogareña es tan agradable como la de mucha gente que conozco.
126. Es necesario reforzar las leyes vigentes. V F
127. Me hieren profundamente las críticas y los retos. V F
128. Me gusta cocinar. V F

129. Mi conducta es ampliamente controlada por las costumbres que me rodean. V F
130. A veces siento que verdaderamente soy un inútil. V F
131. Cuando era pertenecía a una banda que intentaba mantenerse unida como “carne y uña”. V F
132. Creo en la vida del allá. V F
133. Me gustaría ser soldado. V F
134. A veces siento deseos de tomarme a puñetazos con alguien. V F
135. Frecuentemente he perdido o desaprovechado cosas por no saber decidirme a tiempo. V F
136. Me molesta que me pidan consejo o que me interrumpan cuando estoy trabajando en algo importante. V F
137. Solía llevar un diario personal. V F
138. Creo que se trama algo contra mí. V F
139. En un juego o partida suelo más ganar que perder. V F
140. Casi todas las noches me duermo con ideas o pensamientos molestos. V F
141. Durante los últimos años he estado sano casi siempre. V F
142. Nunca he tenido un ataque o convulsión. V F
143. Ahora no estoy subiendo o bajando de peso. V F
144. Creo que me siguen. V F
145. Creo que frecuentemente he sido castigado sin causa. V F
146. Lloro con facilidad. V F
147. Actualmente no comprendo lo que leo con la facilidad que tenía antes. V F
148. Nunca me he sentido mejor que ahora. V F

149. A veces siento dolores en la parte superior de la cabeza. V F
150. A veces siento que tengo que hacerme daño a mi mismo o a alguien. V F
151. Me molesta que alguien se haya burlado tan inteligentemente de mi que yo haya
tenido que admitir que lo logré. V F
152. No me canso fácilmente. V F
153. Me gusta conocer alguna gente importante porque esto me hace sentir importante.
V F
154. Siento miedo cuando miro hacia abajo desde un lugar alto. V F
155. No me sentiría nervioso si algún familiar tuviera problemas con la ley. V F
156. Solo me siento feliz cuando viajo de un lado para otro. V F
157. Me es indiferente lo que los demás piensen de mí. V F
158. Me siento incómodo cuando tengo que hacer una payasada en una reunión, incluso
aunque otros la estén haciendo. V F
159. Nunca he tenido un desmayo o desvanecimiento. V F
160. Me gustaba ir al colegio. V F
161. Frecuentemente tengo que esforzarme para no demostrar que soy tímido.
V F
162. Alguien ha intentado envenenarme. V F
163. Las serpientes no me dan mucho miedo. V F
164. Nunca o rara vez tengo mareos. V F
165. Mi memoria parece ser normal. V F
166. Me preocupan los temas sexuales. V F
167. Me es difícil entablar una conversación cuando recién conozco a alguien.
V F

168. He tenido épocas durante las cuales ha realizado actividades que luego no recordaba haber hecho. V F
169. Cuando estoy aburrido me gusta promover algo excitante. V F
170. Tengo miedo de volverme loco. V F
171. Estoy en contra de dar dinero a los mendigos. V F
172. Frecuentemente noto temblar mis manos cuando intento hacer algo. V F
173. Puedo leer mucho tiempo sin que se me canse la vista. V F
174. Me gusta leer y estudiar acerca de lo que estoy trabajando. V F
175. Siento debilidad general la mayor parte del tiempo. V F
176. Muy pocas veces me duele la cabeza. V F
177. Mis manos siguen siendo hábiles. V F
178. A veces, cuando estoy preocupado, comienzo a sudar, lo que me molesta mucho. V F
179. No he tenido dificultades para mantener el equilibrio al caminar. V F
180. Algo no anda bien en mi cabeza. V F
181. No tengo accesos de alergia o asma. V F
182. He tenido ataques en los que perdía el control de mis movimientos o de la palabra, pero sabía lo que pasaba a mi alrededor. V F
183. Me desagradan algunas personas que conozco. V F
184. Muy pocas veces sueño despierto. V F
185. Me gustaría ser menos tímido. V F
186. No me da miedo manejar dinero. V F
187. Si fuera periodista me gustaría mucho informar sobre teatro. V F
188. Disfruto con muy diferentes clases de juegos o diversiones. V F

189. Me gusta flirtear (coquetear). V F
190. Los niños me tratan más como a un niño que como a un adulto. V F
191. Me gustaría ser periodista. V F
192. Mi madre es una buena mujer, (o lo fue, si falleció). V F
193. Cuando camino por la vereda evito cuidadosa-mente pisar las baldosas flojas. V F
194. Nunca he tenido erupciones en la piel que me hayan preocupado. V F
195. Comparando con otros hogares, en el mío hay poco amor o unión. V F
196. Con frecuencia, estoy preocupado por algo. V F
197. Creo que me gustaría el trabajo de contratista de obras. V F
198. Normalmente oigo voces sin saber de dónde vienen. V F
199. Me gusta la ciencia. V F
200. No me cuesta pedir ayuda a mis amigos, incluso aunque no pueda devolverles el favor. V F
201. Me gusta mucho cazar. V F
202. A menudo a mis padres les molestó el tipo de amigos que tenía. V F
203. A veces soy un poco chismoso. V F
204. Escucho tan bien como las demás personas. V F
205. Alguno de mis familiares tiene costumbres que me molestan y fastidian muchísimo. V F
206. A veces me siento capaz de tomar decisiones con extraordinaria facilidad. V F
207. Me gustaría pertenecer a varios clubes o asociaciones. V F

208. Raramente noto los latidos de mi corazón y pocas veces se me corta la respiración. V F
209. Me gusta hablar sobre temas sexuales. V F
210. Me gusta visitar lugares donde nunca he estado. V F
211. Me han sugerido una forma de vida basada en el deber y desde entonces la he seguido cuidadosamente. V F
212. A veces traté de que alguien no hiciera algo, porque eso estaba en contra de mis principios. V F
213. Me enoja fácilmente, pero se me pasa pronto. V F
214. He vivido bastante libre e independiente de las normas familiares. V F
215. Me preocupo muchísimo. V F
216. Alguien ha tratado de robarme. V F
217. Casi todos mis familiares simpatizan conmigo. V F
218. Hay momentos en que estoy tan nervioso que no puedo estar sentado mucho tiempo. V F
219. He tenido desengaños amorosos. V F
220. Nunca me preocupo por mi apariencia. V F
221. Sueño frecuentemente con cosas que es mejor guardarlas para mí mismo. V F
222. Debería enseñarse a los niños lo principal acerca de la vida sexual. V F
223. Creo que no soy más nervioso que la mayoría. V F
224. Tengo pocos o ningún dolor. V F
225. Mi modo de hacer las cosas tiende a ser mal interpretado por los demás.

- V F
226. Algunas veces, sin razón alguna, incluso cuando las cosas van mal, me siento feliz, “flotando entre nubes”. V F
227. No culpo a nadie por tratar de apoderarse de todo lo que pueda en este mundo. V F
228. Hay personas que están intentando apoderarse de mis ideas y proyectos. V F
229. He tenido momentos de nerviosismo que interrumpieron mis actividades, y en los que no sabía que ocurría a mí alrededor. V F
230. Puedo mostrarme amistoso con la gente que hace cosas que yo considero incorrectas. V F
231. Me gusta estar en un grupo en el que se hacen bromas mutuamente. V F
232. En las elecciones, algunas veces, voto candidatos que conozco muy poco. V F
233. Me cuesta empezar a hacer cualquier cosa. V F
234. Siento que soy una persona condenada. V F
235. En el colegio era lento para aprender. V F
236. Si fuera artista me gustaría dibujar flores. V F
237. No me molesta ser poco elegante. V F
238. Transpiro muy fácilmente, incluso en días fríos. V F
239. Soy una persona plenamente segura de sí misma. V F
240. A veces me es imposible vencer la tentación de robar. V F
241. Es más seguro no confiar en nadie. V F
242. Me excito mucho una vez por semana o con más frecuencia. V F

243. Cuando estoy con un grupo de gente, me altera tener que pensar temas adecuados de conversación. V F
244. Cuando estoy abatido (bajoneado), algo emocionante me saca casi siempre de ese estado. V F
245. Cuando salgo de casa no me preocupa si la puerta y las ventanas quedan bien cerradas. V F
246. Creo que mis pecados son imperdonables. V F
247. Tengo entumecimientos en una o más partes de mi piel. V F
248. No culpo a aquel que se aprovecha de otro que deja que se aprovechen de él. V F
249. Mi vista es tan buena como lo ha sido durante años. V F
250. A veces me ha divertido tanto el ingenio de un delincuente, que he deseado que le fuera bien. V F
251. A menudo me ha dado la sensación de que gente extraña me ha estado mirando con ojos críticos. V F
252. Para mí todo tiene el mismo sabor o gusto. V F
253. Todos los días tomo una cantidad excesivamente grande de agua. V F
254. La mayor parte de la gente hace amigos porque es probable que le sean útiles. V F
255. No noto que me zumben o me chillen los oídos frecuentemente. V F
256. De vez en cuando siento fastidio hacia familiares que normalmente quiero. V F
257. Si fuera periodista me gustaría mucho informar sobre deportes. V F
258. Puedo dormir de día, pero no de noche. V F

259. Estoy seguro de que la gente habla de mí. V F
260. De cuando en cuando me divierten las bromas o chistes “verdes”. V F
261. Comparado con mis amigos, tengo muy pocos miedos. V F
262. Puedo iniciar una discusión, en un grupo de personas, sobre un tema que conozco. V F
263. Siento siempre aversión por la ley cuando un criminal sale libre gracias a la habilidad de un abogado astuto. V F
264. He abusado del alcohol. V F
265. Por lo general no le hablo a las personas hasta que ellas me hablan a mí. V F
266. Nunca he tenido problemas con la ley. V F
267. Tengo épocas en las que me he sentido más animado que de costumbre sin que exista una razón especial. V F
268. Me gustaría no ser perturbado por pensamientos sexuales. V F
269. Si varias personas se encuentran inculpadas, lo mejor que pueden hacer es ponerse de acuerdo en lo que van a decir y no cambiarlo después. V F
270. No me molesta ver sufrir a los animales. V F
271. Creo que mi sensibilidad es más intensa que la de la mayor parte de la gente. V F
272. En ningún momento de mi vida me ha gustado jugar con muñecos. V F
273. Para mí, la vida es tensión la mayor parte del tiempo. V F
274. Soy tan susceptible en algunos asuntos que no puedo hablar de ellos. V F
275. Me costaba mucho hablar delante de todos en el colegio. V F

276. Quiero a mi madre (o la quise sí falleció). V F
277. Incluso cuando estoy con gente, me siento solo la mayor parte del tiempo. V F
278. Consigo todas las simpatías que debería. V F
279. Me niego a participar en algunos juegos porque no soy hábil en ellos. V F
280. Me parece que hago amigos tan rápido como los demás. V F
281. Me desagrada tener gente a mí alrededor. V F
282. Dicen que hablo cuando duermo. V F
283. Quien provoca la tentación dejando una cosa valiosa sin protegerla es tan culpable del robo como quien la roba. V F
284. Pienso que casi todo el mundo diría una mentira para evitar problemas. V F
285. Soy más sensible que la mayoría de la gente. V F
286. A la mayor parte de la gente le desagrada interiormente dejar lo suyo para ayudar a los demás. V F
287. Muchos de mis sueños son sobre temas sexuales. V F
288. Mis padres y familiares encuentran más defectos en mí de lo que deberían. V F
289. Me aturdo fácilmente. V F
290. Me preocupan el dinero y los negocios. V F
291. Nunca he estado enamorado de alguien. V F
292. Me han asustado ciertas cosas que han hecho algunos de mis familiares. V F
293. Casi nunca sueño. V F
294. A menudo me salen manchas rojas en el cuello. V F

295. Nunca he tenido parálisis ni sufrido una debilidad des acostumbrada en alguno de mis músculos. V F
296. Algunas veces pierdo o se me cambia la voz, incluso sin estar resfriado. V F
297. Mi padre o mi madre me obligaron frecuentemente a obedecer, incluso cuando yo pensaba que ello no era razonable. V F
298. A veces percibo olores extraños. V F
299. No puedo concentrarme en una sola cosa. V F
300. Tengo razones para sentirme celoso de uno o más de mis familiares. V F
301. Casi todo el tiempo siento ansiedad a causa de algo o alguien. V F
302. Me impaciento fácilmente con la gente. V F
303. Muchísimas veces me gustaría estar muerto. V F
304. Muchísimas veces me excito tanto que me cuesta dormirme por las noches. V F
305. Sin duda he tenido que preocuparme por más cosas que las que me correspondían. V F
306. Nadie parece comprenderme. V F
307. A veces oigo tan bien que me molesta. V F
308. Olvido enseguida lo que la gente me dice. V F
309. Normalmente tengo que pararme a pensar antes de actuar, incluso en asuntos sin importancia. V F
310. A menudo cruzo la calle para no encontrarme con alguna persona. V F
311. Con frecuencia siento como si las cosas no fueran reales. V F
312. La única parte interesante de los diarios es las páginas de los chistes. V F

313. Tengo la costumbre de contar con objetos sin importancia, como las bombillas de un letrero luminoso o cosas similares. V F
314. Carezco de enemigos que deseen realmente hacerme daño. V F
315. Tiendo a ponerme en guardia con aquellos que se muestran algo más amables de lo que yo esperaba. V F
316. Tengo pensamientos extraños y originales. V F
317. Me pongo ansioso e inquieto cuando tengo que hacer un viaje corto. V F
318. Normalmente espero tener éxito en las cosas que hago. V F
319. Oigo cosas extrañas cuando estoy solo. V F
320. He tenido miedo de cosas o personas que sabía que no podían hacerme daño. V F
321. No me da miedo entrar solo a una habitación donde hay gente reunida hablando. V F
322. Me da miedo utilizar cuchillos u objetos muy afilados o puntiagudos. V F
323. Algunas veces gozo con herir a personas que amo. V F
324. Me resulta fácil lograr que la gente me tenga miedo y eso me divierte. V F
325. Tengo más dificultad para concentrarme que la que otros parecen tener. V F
326. Varias veces he dejado de hacer algo por considerar insuficiente mi habilidad. V F
327. Se me ocurren palabras feas, a veces horribles, y no puedo dejarlas de lado. V F
328. Algunas veces me ronda en la cabeza un pensamiento sin importancia y me molesta durante días. V F

329. Casi a diario ocurre algo que me asusta. V F
330. A veces siento que me sobran energías. V F
331. Me inclino a tomar las cosas muy en serio. V F
332. A veces me ha gustado ser herido por una persona querida. V F
333. La gente dice de mí cosas insultantes y vulgares. V F
334. Me siento incómodo cuando estoy “bajo techo” (dentro de un edificio o habitación). V F
335. Soy poco consciente de mi mismo. V F
336. Estoy seguro de que alguien controla mi mente. V F
337. En las fiestas y reuniones, en vez de unirme al grupo, es más probable que me siento solo o con otra persona. V F
338. La gente me decepciona con frecuencia. V F
339. Frecuentemente mis proyectos me han parecido tan llenos de dificultades que he tenido que abandonarlos. V F
340. Me gusta mucho ir a bailar. V F
341. Durante ciertos períodos mi mente parece trabajar más despacio que de costumbre. V F
342. En micros, trenes, suelo conversar con extraños. V F
343. Me gustan los niños. V F
344. Me gusta jugar y apostar. V F
345. Si me dieran la oportunidad, podría hacer cosas que beneficiarían mucho al mundo. V F
346. Con frecuencia me he encontrado con personas con reputación de expertas, pero que no eran mejores que yo. V F

347. Me siento fracasado cuando me hablan del éxito de alguien que conozco bien. V F
348. Con frecuencia pienso: “Me gustaría volver a ser niño”. V F
349. Nada me hace más feliz que estar solo. V F
350. Si me dieran la oportunidad podría ser un buen líder. V F
351. Me molestan las anécdotas indecentes. V F
352. Normalmente la gente pide para sus propios derechos más respeto que el que da a los de otras personas. V F
353. Me gustan las reuniones sociales porque puedo estar con gente. V F
354. Trato de memorizar los cuentos divertidos para poder contárselos a otros. V F
355. Una o más veces en mi vida sentí que alguien me obligó a hacer cosas hipnotizándome. V F
356. Me resulta difícil abandonar una tarea una vez que la empecé. V F
357. Generalmente no me involucro en los chismes que cuentan los que me rodean. V F
358. A menudo han sentido celos de mis ideas porque no las pensaron antes. V F
359. Me encanta estar con mucha gente (recitales, manifestaciones). V F
360. No me preocupa encontrarme con extraños. V F
361. Alguien ha tratado de influenciar mi mente. V F
362. He fingido “estar enfermo” para evitar hacer algo. V F
363. Mis preocupaciones tienden a desaparecer cuando me junto con amigos. V F

364. Tiendo a abandonar lo que estoy haciendo si me sale mal. V F
365. Me gusta que la gente conozca lo que realmente pienso. V F
366. He tenido períodos en los que me sentí tan lleno de fuerzas que no necesitaba dormir. V F
367. Siempre que sea posible evito estar en una multitud. V F
368. Trato de evitar situaciones de crisis o dificultad. V F
369. Me considero capaz de lograr lo que me propongo cuando otros creen que no vale la pena. V F
370. Me gustan las fiestas y reuniones sociales. V F
371. Muchas veces desee pertenecer al sexo opuesto. V F
372. No me enojo fácilmente. V F
373. He hecho algunas cosas malas en el pasado que no se las conté a nadie. V F
374. La mayoría de la gente puede hacer cosas incorrectas con tal de lograr su propósito. V F
375. Me pongo nervioso cuando la gente me hace preguntas personales. V F
376. Me siento incapaz de planificar mi futuro. V F
377. Me desagrada mi forma de ser. V F
378. Generalmente me enojo cuando amigos o familiares me dan consejos. V F
379. Me golpearon mucho cuando era chico. V F
380. Me molesto cuando la gente me elogia. V F
381. Me disgusta escuchar a la gente que da sus opiniones acerca de la vida. V F
382. A menudo he tenido desacuerdos serios con gente amiga. V F
383. Sé que puedo contar con la ayuda de mi familia cuando las cosas me van mal.

- V F
384. Me gustaba jugar “a la mamá” o “al papá” cuando era niño. V F
385. No le tengo miedo al fuego. V F
386. Muchas veces me he alejado de alguna persona por temor de decir o hacer algo de lo que después podría arrepentirme. V F
387. Sólo puedo expresar lo que realmente siento cuando bebo. V F
388. Rara vez tengo momentos de depresión (de bajoneo). V F
389. Me han dicho con frecuencia que tengo mal carácter. V F
390. Desearía haber podido dejar de preocuparme por cosas que dije y que pudieron lastimar los sentimientos de algunas personas. V F
391. Me siento incapaz de contarle a alguien todas mis cosas. V F
392. Le tengo miedo a los relámpagos. V F
393. Me gusta que los demás estén intrigados acerca de lo que voy a hacer. V F
394. Algunas veces me ha parecido que las dificultades se acumulaban de tal modo que no podía superarlas. V F
395. Me da miedo estar solo en la oscuridad. V F
396. Muchas veces me ha caído mal ser incomprendido cuando trataba de evitar que alguien se equivocara. V F
397. Le tengo miedo a las tormentas con mucho viento. V F
398. Frecuentemente pido consejos a otras personas. V F
399. El futuro es demasiado incierto para que una persona haga planes importantes. V F
400. A menudo, incluso cuando todo me sale bien, siento que nada me importa. V F

401. No le tengo miedo al agua. V F
402. A menudo tengo que “consultar con la almohada” antes de tomar una decisión. V F
403. A menudo la gente ha interpretado mal mis intenciones cuando trataba de ayudarla. V F
404. No tengo dificultad al tragar. V F
405. Soy una persona tranquila y no me altero fácilmente. V F
406. Me gusta combatir a los criminales con sus propias armas. V F
407. Merezco un castigo severo por mis pecados. V F
408. Me tomo tan en serio las preocupaciones que me cuesta sacármelas de la cabeza. V F
409. Me molesta que alguien me observe cuando trabajo aunque sepa que lo hago bien. V F
410. A menudo me molesta tanto que alguien trate de “colarse” delante de mí en una cola, que tengo que decirle algo. V F
411. A veces pienso que no valgo para nada. V F
412. Cuando era chico me hacía “la rabona” en la escuela. V F
413. Uno o varios de mis familiares son muy nerviosos. V F
414. A veces he tenido que ser duro con personas groseras o inoportunas. V F
415. Me preocupo bastante por posibles desgracias. V F
416. Tengo opiniones políticas muy definidas. V F
417. Me gustaría ser corredor de automovilismo. V F
418. Es correcto bordear los límites de la Ley con tal de no violarla claramente. V F

419. Me desagradan tanto algunas personas, que me alegro interiormente cuando les llaman la atención por algo que han hecho. V F
420. Me pone nervioso tener que esperar. V F
421. Tiendo a dejar algo que deseo hacer porque otros piensan que lo encaro incorrectamente. V F
422. Cuando era joven me apasionaba lo emocionante. V F
423. Con frecuencia me esfuerzo para triunfar sobre alguien que se enfrenta a mí. V F
424. Me molesta que me mire gente desconocida, en el colectivo, en los negocios. V F
425. El hombre que más tuvo que ver conmigo cuando era niño (como mi padre, mi padrastro, etc.) fue muy rígido. V F
426. Cuando era chico, me gustaba jugar al rango y a la soga. V F
427. Nunca he tenido una “visión”. V F
428. Varias veces he cambiado de modo de pensar acerca de mi trabajo. V F
429. Nunca tomo drogas o pastillas para dormir, a no ser por orden del médico. V F
430. Frecuentemente lamento tener mal carácter o ser tan protestón. V F
431. En la escuela, mis calificaciones en conducta fueron generalmente malas. V F
432. Me fascina el fuego. V F
433. Cuando estoy en una situación difícil sólo digo aquella parte de la verdad que probablemente no me va a perjudicar. V F

434. Si estuviera en dificultades junto con varios amigos que fueran tan culpables como yo, preferiría echarme la culpa antes que descubrirlos. V F
435. A menudo tengo miedo a la oscuridad. V F
436. Cuando un hombre está con una mujer, generalmente está pensando cosas relacionadas con el sexo de ella. V F
437. Generalmente “le hablo claro” a la gente que estoy intentando corregir o mejorar.
438. Me aterroriza la idea de un terremoto. V F
439. Rápidamente me convengo por completo de una buena idea. V F
440. Generalmente hago las cosas por mí mismo, en vez de buscar a alguien que me diga cómo hacerlas. V F
441. Siento miedo cuando estoy en un lugar pequeño y cerrado. V F
442. Admito que a veces me he preocupado sin motivo alguno por cosas que no valían la pena. V F
443. No trato de disimular mi pobre opinión o lástima sobre algunas personas. V F
444. Soy una persona de una gran tensión. V F
445. Frecuentemente he trabajado a las órdenes de personas que parecen haber arreglado las cosas de tal modo, que ellas son las que reciben el reconocimiento de una buena labor y, en cambio, atribuyen los errores a sus subordinados. V F
446. A veces me es difícil defender mis derechos por ser tan reservado. V F
447. La suciedad me espanta o me disgusta. V F
448. Vivo una vida de ensueños, acerca de la cual no digo nada a nadie. V F
449. Algunos de mis familiares tienen mal carácter. V F

450. No puedo hacer bien ninguna cosa. V F
451. A menudo me he sentido culpable porque he fingido mayor sufrimiento del que realmente sentía. V F
452. Por regla general defiendo con tenacidad mis opiniones. V F
453. No temo a las arañas. V F
454. Para mí el futuro carece de esperanza. V F
455. Mis familiares y parientes más cercanos se llevan bastante bien. V F
456. Me gustaría tener ropa cara. V F
457. La gente puede hacerme cambiar de opinión muy fácilmente, incluso en materias en las que creía tener ya un criterio firme. V F
458. Ciertos animales me ponen nervioso. V F
459. Puedo soportar tanto dolor como los demás. V F
460. Varias veces he sido el último en darme por vencido al tratar de hacer algo. V F
461. Me pone de mal humor que la gente me apure. V F
462. No tengo miedo a los ratones. V F
463. Varias veces a la semana siento como si fuera a suceder algo espantoso. V F
464. Me siento cansado una buena parte del tiempo. V F
465. Me gusta arreglar las cerraduras de las puertas. V F
466. Algunas veces estoy seguro de que otro puede decir lo que estoy pensando. V F
467. Me gusta leer temas científicos. V F
468. Temo estar solo en lugares amplios y abiertos. V F

469. Algunas veces me siento al borde de una crisis nerviosa. V F
470. Muchas personas tienen mala conducta sexual. V F
471. A menudo he sentido miedo en plena noche. V F
472. Me molesta mucho olvidarme donde pongo las cosas. V F
473. La persona hacia quien sentía más afecto y admiración cuando era niño, fue una mujer (madre, hermana, tía u otra mujer). V F
474. Me gustan más las historias de aventuras que las románticas. V F
475. A veces me confundo y no sé qué decir. V F
476. Soy una persona poco agradable. V F
477. Me gustan los deportes fuertes como el fútbol o rugby. V F
478. Detesto a mi familia. V F
479. Algunas personas piensan que es difícil conocerme, saber cómo soy. V F
480. Paso mucho tiempo a solas. V F
481. Me gusta que la gente conozca mi punto de vista cuando hacen cosas que me enojan. V F
482. Me cuesta tomar decisiones. V F
483. Soy una persona poco atractiva. V F
484. La gente es poco amable conmigo. V F
485. A veces siento que no soy tan bueno como los demás. V F
486. Soy “cabeza dura”. V F
487. Me gustó fumar marihuana. V F
488. La enfermedad mental es signo de debilidad. V F
489. Tengo problemas con la droga o el alcohol. V F
490. Los fantasmas o espíritus influyen en la vida de las personas, para bien o para mal.

- V F
491. Me siento desamparado cuando tengo que decidir algo importante. V F
492. Trato de ser paciente aún cuando me critican. V F
493. Cuando tengo un problema me ayuda el contárselo a otra persona. V F
494. Creo que puedo lograr concretar mis proyectos. V F
495. Creo que la gente debe “guardarse” sus problemas personales. V F
496. En esta etapa de mi vida me siento poco tenso o estresado. V F
497. Me molesta pensar en hacer cambios en mi vida. V F
498. Mis mayores problemas son causados por la forma de ser de alguien con quien
convivo. V F
499. Detesto ir al médico aún cuando estoy enfermo. V F
500. Aunque soy poco feliz, no puedo hacer nada para modificarlo. V F
501. Conversar acerca de los problemas es más útil que tomar remedios para
resolverlos. V F
502. Tengo tan arraigados uno o varios malos hábitos que es inútil luchar contra ellos.
V F
503. Si hay que resolver un problema, le dejo la iniciativa a los demás. V F
504. Reconozco que cometo errores pero no puedo cambiar. V F
505. Me disgusta tanto lo que hago diariamente que quisiera dejar de hacerlo.
V F
506. He pensado en suicidarme. V F
507. Realmente me enoja cuando interrumpen mi trabajo. V F
508. A menudo siento que puedo leer lo que otros están pensando. V F
509. Me pongo nervioso cuando tengo que tomar una decisión importante. V F

510. Dicen que como muy rápido. V F
511. Por lo menos una vez por semana me emborracho o me drogo. V F
512. Tuve una pérdida afectiva importante en mi vida que no puedo olvidar. V F
513. A veces me enoja tanto que no sé lo que digo o hago. V F
514. Me cuesta decir que “no” cuando me piden que haga algo. V F
515. Sólo soy feliz cuando estoy solo. V F
516. Mi vida es vacía y sin sentido. V F
517. Me cuesta conservar un trabajo. V F
518. Cometí muchos errores en mi vida. V F
519. Me enoja conmigo mismo por ser tan generoso con los demás. V F
520. Últimamente he pensado mucho en quitarme la vida. V F
521. Me agrada ayudar a los demás. V F
522. Aunque me quedara sin familia siempre hay alguien que puede ayudarme. V F
523. Me disgusta tener que hacer colas en cines teatros o restaurantes. V F
524. Nadie sabe que intenté suicidarme. V F
525. Todo pasa muy rápido a mi alrededor. V F
526. Sé que le resulto “pesado” a la gente. V F
527. Después de un mal día, necesito tomar unos tragos para poder relajarme. V F
528. Muchos de mis problemas se deben a mi mala suerte. V F
529. A veces me resulta difícil dejar de hablar. V F
530. A veces me hago daño a mí mismo sin saber por qué. V F
531. Trabajo muchas horas sin que ello sea necesario. V F

532. Generalmente me siento mejor después de llorar. V F
533. Me olvido donde dejo las cosas. V F
534. Si volviera a nacer haría las cosas de la misma manera. V F
535. Me pone de mal humor que la gente con la que trabajo no haga las cosas a tiempo. V F
536. Cuando estoy enojado me duele la cabeza. V F
537. Me gusta manejar autos viejos. V F
538. Muchos hombres son infieles a sus parejas. V F
539. Últimamente, perdí las ganas de preocuparme por mis problemas. V F
540. Hubo ocasiones en las que me enojé y rompí cosas por haber bebido mucho. V F
541. Trabajo mejor cuando tengo plazos bien definidos. V F
542. He llegado a enfurecerme tanto con alguien que creí que iba a estallar. V F
543. A veces tengo malos pensamientos sobre mi familia. V F
544. La gente me dice que tengo problemas con el alcohol, pero yo no estoy de acuerdo. V F
545. Tengo poco tiempo para poder hacer las cosas que debo. V F
546. Últimamente, pienso mucho en la muerte y “el más allá”. V F
547. Guardo cosas que nunca uso. V F
548. He estado tan enojado que llegué a golpear y lastimar a una persona. V F
549. En todo lo que hago, siento que me están tomando examen. V F
550. Estoy bastante alejado de mis familiares actualmente. V F
551. A veces siento que escuchan los que estoy pensando. V F
552. Cuando estoy triste, me hace bien visitar amigos. V F

553. Siento que lo que me está pasando ahora ya me sucedió antes. V F
554. Cuando tengo problemas serios, siento ganas de salir corriendo. V F
555. Me da miedo entrar a una habitación oscura, aún en mi propia casa. V F
556. Me preocupo mucho por el dinero. V F
557. El hombre debe ser la cabeza de la familia. V F
558. Sólo me siento relajado en mi casa. V F
559. Mis compañeros de trabajo entienden muy poco mis problemas. V F
560. Estoy conforme con el dinero que gano. V F
561. Generalmente tengo suficiente energía para cumplir con mis tareas. V F
562. Me resulta difícil aceptar elogios. V F
563. En la mayoría de los matrimonios, una de las personas o ambas son poco felices.
V F
564. Casi nunca pierdo el control. V F
565. Me cuesta mucho esfuerzo recordar lo que me dicen. V F
566. Si me siento triste, trabajo mal. V F
567. La mayor parte de los matrimonios no muestran que están enamorados uno del
otro. V F

ANEXO 6: CUESTIONARIO SF-36 - VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

CUESTIONARIO: MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Regular
- Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace 1 año?

- Mucho mejor ahora que hace un año
- Algo mejor ahora que hace un año
- Más o menos igual que hace un año
- Algo peor ahora que hace un año
- Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?
 - Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar los bolos o caminar más de una hora?
 - Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?
 - Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?
 - Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?
 - Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?
- Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?
- Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?
- Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana**?
- Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse sólo**?
- Si, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- Sí
- No
14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- Sí
- No
15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- Sí
- No
16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- Sí
- No
17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nerviosos)?
- Sí
- No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nerviosos)?
- Sí
 - No
19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nerviosos)?
- Sí
 - No
20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- Nada
 - Un poco
 - Regular
 - Bastante
 - Mucho
21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?
- No, ninguno
 - Sí, muy poco
 - Sí, un poco
 - Sí, moderado
 - Sí, mucho

Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada

Un poco

Regular

Bastante

Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS, EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

Siempre

Casi siempre

Muchas veces

Algunas veces

Sólo alguna vez

Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

Siempre

Casi siempre

Muchas veces

- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces

Sólo alguna vez

Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

Siempre

Casi siempre

Muchas veces

Algunas veces

Sólo alguna vez

Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

Siempre

Casi siempre

Muchas veces

Algunas veces

Sólo alguna vez

Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

Siempre

Casi siempre

Muchas veces

Algunas veces

Sólo alguna vez

Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

ANEXO 7: CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO ESTUDIO 1

NOMBRE:

EDAD:

PESO:

TALLA:

1. Durante el último año, ¿ha tenido alguna vez ardores en el pecho? (Por favor, no tenga en cuenta el dolor o ardor en el estómago o dolor en el pecho por problemas del corazón.).

Si

No

2. ¿Cuántas veces ha tenido ardores en el pecho durante el último año?

Menos de una vez al mes.

Aproximadamente una vez al mes.

Aproximadamente una vez a la semana.

Varias veces a la semana.

Todos los días.

3. ¿Ha tenido regurgitación ácida (llegada a la boca de un líquido con sabor amargo o ácido) en el último año?

Si

No

4. En el último año ¿Cuántas veces ha notado regurgitación ácida?

Menos de una vez al mes.

Aproximadamente una vez al mes.

Aproximadamente una vez a la semana.

Varias veces a la semana.

Diariamente.

5. ¿Diría que el **ardor que sube por el pecho o la llegada a la boca de un líquido con sabor amargo o ácido** han sido un problema molesto?

Si

No

6. ¿Ha consultado al médico por ese motivo?

Si

No

7. ¿Ha sufrido dolor o malestar abdominal en el último año? (Si no pasar a pregunta 15)

Si

No

8. En los últimos 12 meses ¿cuántos días aproximadamente ha padecido dolor / malestar abdominal?

Ningún día (0%)

Menos de ¼ parte del total de días (menos del 25%)

Al menos ¼ parte del total de días (25% o más)

La mitad de los días (50%)

Las ¾ partes del total de días (75%)

Todos los días (100%)

¿Cuántas veces...		Nunca (0%)	Ocasio- nalment e (10%)	Menos de la mitad de las veces (25%)	La mitad de las veces (50%)	Más de la mitad de las veces (75%)	Siempre (100%)
9a	Al ventosear - “al expulsar los gases por el ano” - se ha aliviado el dolor abdominal?						
9b	Al ir al lavabo/water a evacuar se ha aliviado el dolor abdominal?						
10a	Cuando ha tenido dolor abdominal, ¿ha tenido más diarrea (mayor número de deposiciones)?						
10b	Cuando ha tenido dolor abdominal, ¿ha tenido más estreñimiento (menor número de deposiciones)?						
11a	Cuando ha tenido dolor abdominal, ¿las deposiciones han sido más blandas?						
11b	Cuando ha tenido dolor abdominal, ¿las						

	deposiciones han sido más duras?						
12	Ha visto moco o “como mucosidades” en las deposiciones?						
13	Ha tenido que ir urgentemente - “corriendo”- al lavabo/water?						

14. ¿Ha consultado al médico por este dolor?

Si

No

15. ¿Sufre o ha sufrido alguno de los siguientes problemas de salud, en el último año?

a- Enfermedad de Crohn

b- Enfermedad celíaca

c- Colitis ulcerosa

d- Tumor maligno del colon

e- Le han operado de úlcera de estómago

f. Otros: ¿Cuáles?

ANEXO 8: CUESTIONARIO CLÍNICO ESTUDIO 2 (INICIAL Y SEGUIMIENTO)

Para ayudarnos a interpretar los resultados de este estudio nos gustaría preguntarle algunas cuestiones de salud general, hábitos personales y estudios realizados. Por favor, tenga la seguridad de que toda la información que aporte será estrictamente confidencial.

EDAD:

PAÍS DE ORIGEN:

1. En general, ¿cómo fue su salud en el último año?

10. Inmejorable.

11. Excelente.

12. Muy buena.

13. Buena.

14. Regular.

15. Mala.

16. Muy mala.

17. Horrible.

18. No pudo ser peor.

2. ¿Tiene que elevar la cabecera de la cama para dormir en el último año?

3. No

4. Si.

3. En el último año, ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos (como mínimo un cigarrillo por día durante 30 días)?

3. No.

4. Si. ¿A qué edad comenzó?
 ¿Cuándo dejó de fumar?

 El día que más fuma, ¿cuántos cigarrillos fuma?

 ¿Cuántos cigarrillos fuma habitualmente por día?

4. ¿Bebe café?

3. No.

4. Si. ¿Descafeinado o normal?
 ¿Cuántas tazas al día habitualmente?

Beber café, ¿empeora su los ardores de pecho? No Si.

A continuación hay una pregunta sobre bebidas que contienen alcohol (esto es cerveza, vino u otros licores como whisky vodka o ginebra o brandy. Una bebida es una cerveza, un vaso de vino o una copa de licor

5. ¿Cuánto alcohol ha bebido por semana como media en el último año?

5. Nada o menos de 1 copa/vaso a la semana.
6. 1 o 2 copa/vaso a la semana.
7. De 3 a 6 copa/vaso a la semana.
8. De 7 a 10 copa/vaso a la semana.
9. Más de 10 copa/vaso a la semana.

6. Estado civil:

7. Casado.

8. Soltero.
9. Viudo.
10. Divorciado.
11. Separado.
12. Otros.

7. Por favor indique su nivel de estudios que ha alcanzado:

7. Universitarios
8. Bachillerato
9. Formación profesional
10. Colegio
11. Leer y escribir.
12. No sabe leer ni escribir.

8. Actualmente usted se encuentra:

1. Trabajando

¿Qué trabajo desempeña actualmente o ha desempeñado antes de la jubilación
y/o paro?

2. En paro.
3. Jubilado.
4. A tiempo completo como ama de casa.
5. A tiempo completo como estudiante.
6. Discapacitado

9. Por favor conteste las siguientes preguntas.

¿Cuánto mide?

¿Cuánto pesa habitualmente (sin ropa)?

En el último año su peso ha:

- Aumentado. ¿Cuánto?
- Disminuido. ¿Cuánto?
- Se mantiene estable

Desde que está embarazada (últimos 3 meses de embarazo) su peso ha:

- Aumentado. ¿Cuánto?
- Disminuido. ¿Cuánto?
- Se mantiene estable

ANEXO 9: CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS PSICOSOMÁTICOS

Para los siguientes problemas o molestias que se exponen abajo, por favor indique cuál ha sido su frecuencia y cuánto ha llegado a molestarle durante el último año.

Conteste un número del 0 al 4 para las 16 preguntas siguientes.

CON QUE FRECUENCIA.

0. Nunca
1. Una vez al mes.
2. Una vez a la semana
3. Varias veces a la semana
4. Diariamente

CUANTO LE AFECTA

0. No supone un problema
1. Levemente molesto cuando ocurre
2. Moderadamente molesto cuando ocurre
3. Gravemente molesto cuando ocurre
4. Extremadamente molesto cuando ocurre

	¿CON QUÉ FRECUENCIA? 0-4	¿CUÁNTO LE AFECTA? 0-4
1. Dolores de cabeza.		
2. Dolor de espalda, lumbago		
3. Asma (pitos, ahogos)		
4. Dificultad para respirar		
5. Insomnio (dificultad para dormir)		
6. Fatiga, cansancio		
7. Depresión (sentirse triste)		
8. Rigidez generalizada		
9. Palpitaciones		
10. Dolor en las articulaciones		

11. Dolor en los ojos asociados con la lectura		
12. Mareos		
13. Debilidad		
14. Nerviosismo o temblores		
15. Escalofríos		
16. Tensión arterial alta		

IX. BIBLIOGRAFIA

- (1) Díaz-Rubio M. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. In: Arán Ediciones SL, editor. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Madrid: 2007. p. 11-9.
- (2) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1900-20.
- (3) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005 May;54(5):710-7.
- (4) Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):88-93.
- (5) Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005 Jan;19(1):15-35.
- (6) Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004 May;53 Suppl 4:iv1-24.
- (7) Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006 Jun 24;367(9528):2086-100.
- (8) Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity. *JAMA* 1935;104:906-9.
- (9) Díaz-Rubio M, Devesa MJ. Epónimos en Aparato Digestivo. 2010.

- (10) Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20 Suppl 9:14-25.
- (11) Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001 Jun;120(7):1588-98.
- (12) Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20 Suppl 8:2-4.
- (13) Heading RC. Review article: diagnosis and clinical investigation of gastro-oesophageal reflux disease: a European view. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20 Suppl 8:9-13.
- (14) Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:11-9.
- (15) Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Locke GR, III, Díaz-Rubio M. Adaptation and validation of a gastroesophageal reflux questionnaire for use on a Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig* 2002 Dec;94(12):745-58.
- (16) Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, III, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity,

- duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jan 1;19(1):95-105.
- (17) Ponce J, Vegazo O, Beltran B, Jimenez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jan 1;23(1):175-84.
- (18) Rey E, Elola-Olaso CM, Rodriguez-Artalejo F, Locke GR, III, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Sep;18(9):969-75.
- (19) Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005 Mar;40(3):275-85.
- (20) DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980 May;79(5):656-70.
- (21) Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987 Aug;22(6):714-8.
- (22) Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999 Dec;28(4):893-904, vii.

- (23) El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Jan;5(1):17-26.
- (24) Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:11-9.
- (25) Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
- (26) Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasil'ev I, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA, et al. [Multicentre study "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia"(MEGRE): first results]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2009;(6):4-12.
- (27) Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):751-60.
- (28) Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001 Sep;18(9):1367-72.
- (29) Rey E, Álvarez-Sánchez A, Rodríguez-Artalejo F, Moreno Elola-Olaso C, Almansa C, Díaz-Rubio M. Onset and disappearance rates of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 Jul;101(7):477-82.

- (30) Bainbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, Newton JR, Boriah V. Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy. A comparative study of white Europeans and Asians in Birmingham. *Br J Clin Pract* 1983 Feb;37(2):53-7.
- (31) Frank L, Kleinman L, Ganoczy D, McQuaid K, Sloan S, Eggleston A, et al. Upper gastrointestinal symptoms in North America: prevalence and relationship to healthcare utilization and quality of life. *Dig Dis Sci* 2000 Apr;45(4):809-18.
- (32) Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998 Mar;104(3):252-8.
- (33) Agreus L. Socio-economic factors, health care consumption and rating of abdominal symptom severity. A report from the abdominal symptom study. *Fam Pract* 1993 Jun;10(2):152-63.
- (34) Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, Wong J, Ofman JJ. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 May 15;17(10):1309-17.
- (35) Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, Oderda GM, Crawley J, Sasane R, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2005 Apr;21(4):535-44.

- (36) Mason J, Hungin AP. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the health economic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:20-31.
- (37) Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001 Aug;96(8 Suppl):S57-S61.
- (38) Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Rodriguez-Artalejo F, Díaz-Rubio M. Medical consultation for gastro-oesophageal reflux symptoms: reasons and associated factors. *Digestion* 2004;70(3):173-7.
- (39) Rey E, Moreno Elola-Olaso C, Rodriguez AF, Díaz-Rubio M. Impact of gastroesophageal reflux symptoms on health resource usage and work absenteeism in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2006 Jul;98(7):518-26.
- (40) Ofman JJ. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003 Mar;98(3 Suppl):S8-S14.
- (41) Rey E, Garcia-Alonso M, Moreno-Ortega M, Almansa C, Álvarez-Sanchez A, Díaz-Rubio M. Influence of psychological distress on characteristics of symptoms in patients with GERD: the role of IBS comorbidity. *Dig Dis Sci* 2009 Feb;54(2):321-7.
- (42) Liker H, Hungin P, Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective. *J Am Board Fam Pract* 2005 Sep;18(5):393-400.

- (43) Hamilton SR. Reflux esophagitis and Barrett esophagus. *Monogr Pathol* 1990;(31):11-68.
- (44) Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970 Feb;58(2):163-74.
- (45) Jacob P, Kahrilas PJ, Desai T, Hidvegi D, Walloch J, Yokoo H, et al. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. *Cancer* 1990 Jun 15;65(12):2731-9.
- (46) Rabin MS, Bremner CG, Botha JR. The reflux gastroesophageal polyp. *Am J Gastroenterol* 1980 May;73(5):451-2.
- (47) Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980 Feb;65(2):256-67.
- (48) Ruiz de León A, Sevilla C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. In: Diaz-Rubio M, editor. *Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico*. Madrid: 2007. p. 39-53.
- (49) Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000 Aug 1;133(3):165-75.
- (50) Behar J, Biancani P, Sheahan DG. Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1976 Jul;71(1):9-15.

- (51) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986 Oct;91(4):897-904.
- (52) Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990 Jan;31(1):4-10.
- (53) Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995 Aug;109(2):601-10.
- (54) Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995 Jan;268(1 Pt 1):G128-G133.
- (55) Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2000 Jul;45(7):1293-300.
- (56) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfer RC. Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 1986 Jul;91(1):133-40.
- (57) Wyman JB, Dent J, Heddle R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* 1990 Jun;31(6):639-46.
- (58) Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrectomy. *Gastroenterology* 1993 Nov;105(5):1362-9.

- (59) Kahrilas PJ. The role of hiatus hernia in GERD. *Yale J Biol Med* 1999 Mar;72(2-3):101-11.
- (60) Kahrilas PJ, Pandolfino J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, incluida la metaplasia de Barrett. In: Sleisenger &Frodtran, editor. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 7ª ed. ed. Madrid: 2004. p. 640-65.
- (61) Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000 Apr;118(4):688-95.
- (62) Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985 Oct;89(4):779-84.
- (63) Scarpignato C. Gastric emptying in gastroesophageal reflux. In: Scarpignato C GJ, editor. *Functional Investigation in Esophageal Disease*. 1994. p. 223-59.
- (64) Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TP. Barrett's oesophagus: pH profile. *Br J Surg* 1987 Sep;74(9):774-6.
- (65) Karvelis KC, Drane WE, Johnson DA, Silverman ED. Barrett esophagus: decreased esophageal clearance shown by radionuclide esophageal scintigraphy. *Radiology* 1987 Jan;162(1 Pt 1):97-9.

- (66) Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH, Colin-Jones DG. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. *Gut* 1992 Dec;33(12):1590-6.
- (67) Helm JF. Role of saliva in esophageal function and disease. *Dysphagia* 1989;4(2):76-84.
- (68) Schneyer LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW. Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res* 1956 Feb;35(1):109-14.
- (69) Singh S, Bradley LA, Richter JE. Determinants of oesophageal 'alkaline' pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1993 Mar;34(3):309-16.
- (70) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988 Jan;94(1):73-80.
- (71) Johnson LF. 24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1980 Dec;2(4):387-99.
- (72) Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987 Jan;92(1):130-5.
- (73) Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991 Mar;100(3):596-605.

- (74) Schneyer LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW. Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res* 1956 Feb;35(1):109-14.
- (75) Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991 Jun;90(6):701-6.
- (76) Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, Bogdal J, Oleksy J. Distribution and release of epidermal growth factor in man. *Gut* 1989 Sep;30(9):1194-200.
- (77) Sarosiek J, Feng T, McCallum RW. The interrelationship between salivary epidermal growth factor and the functional integrity of the esophageal mucosal barrier in the rat. *Am J Med Sci* 1991 Dec;302(6):359-63.
- (78) Skov OP, Poulsen SS, Therkelsen K, Nexø E. Oral administration of synthetic human urogastrone promotes healing of chronic duodenal ulcers in rats. *Gastroenterology* 1986 Apr;90(4):911-7.
- (79) Maccini DM, Veit BC. Salivary epidermal growth factor in patients with and without acid peptic disease. *Am J Gastroenterol* 1990 Sep;85(9):1102-4.
- (80) Rourk RM, Namiot Z, Sarosiek J, Yu Z, McCallum RW. Impairment of salivary epidermal growth factor secretory response to esophageal mechanical and chemical stimulation in patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994 Feb;89(2):237-44.

- (81) Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994 Aug;89(8 Suppl):S48-S52.
- (82) Quigley EM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1987 Jun;92(6):1876-84.
- (83) Meyers RL, Orlando RC. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 1992 Oct;103(4):1174-8.
- (84) Orlando RC. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997 Apr;92(4 Suppl):3S-5S.
- (85) Feldman MJ, Morris GP, Dinda PK, Paterson WG. Mast cells mediate acid-induced augmentation of opossum esophageal blood flow via histamine and nitric oxide. *Gastroenterology* 1996 Jan;110(1):121-8.
- (86) Sears RJ, Champion GL, Richter JE. Characteristics of distal partial gastrectomy patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995 Feb;90(2):211-5.
- (87) Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991 Nov;101(5):1149-58.

- (88) Kim SL, Hunter JG, Wo JM, Davis LP, Waring JP. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999 Jul;29(1):32-4.
- (89) El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997 Nov;41(5):594-9.
- (90) El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999 Aug;45(2):181-5.
- (91) Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Ching JY, Ng AC, Go MY, et al. Helicobacter pylori infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Apr;14(4):427-32.
- (92) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1442-7.
- (93) Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of H. pylori infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 1):G1159-G1164.
- (94) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000 Apr;95(4):914-20.

- (95) Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Labenz J, Stolte M, Dorta G, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995 Dec;37(6):743-8.
- (96) Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Idstrom JP, Verdu EF, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996 Mar;110(3):725-32.
- (97) Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002 Dec;97(12):2992-7.
- (98) Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Burman CF, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease -- results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Aug;16(8):1431-42.
- (99) Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, Sanderson JD, Chinyama CN, Owen WJ. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 May;13(5):535-9.
- (100) Peters FT, Kuipers EJ, Ganesh S, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Jul;13(7):921-6.

- (101) Zentilin P, Iiritano E, Vignale C, Bilardi C, Mele MR, Spaggiari P, et al. Helicobacter pylori infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Apr;17(8):1057-64.
- (102) Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. *BMJ* 2004 Jun 12;328(7453):1417.
- (103) Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, et al. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 2000 May 13;355(9216):1665-9.
- (104) Gisbert JP, Pique JM. Indications and consequences of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Med Clin (Barc)* 2005 May 14;124(18):697-709.
- (105) Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004 Feb;53(2):312-3.
- (106) Delaney B, McColl K. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:32-40.
- (107) Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis* 2004;22(2):100-7.

- (108) Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jul 1;24(1):33-45.
- (109) Dent J, Brun J, Frendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999 Apr;44 Suppl 2:S1-16.
- (110) Galmiche JP, des Varannes SB. Endoscopy-negative reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001 Jun;3(3):206-14.
- (111) Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1459-65.
- (112) Carlsson R, Holloway RH. Endoscopy-negative reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 Oct;14(5):827-37.
- (113) Caballero AM. Epidemiología e historia natural de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. In: Díaz-Rubio M, editor. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*. Madrid: 2010. p. 20-38.
- (114) McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 Dec;9(12):1161-7.

- (115) Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988 Oct;95(4):903-12.
- (116) McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996 Apr;38(4):481-6.
- (117) Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastrooesophageal reflux disease. *Gut* 1992 Aug;33(8):1016-9.
- (118) Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999 Aug;45(2):172-80.
- (119) Mann NS, Tsai MF, Nair PK. Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1989 Dec;84(12):1494-6.
- (120) Winters C, Jr., Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, III, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastrooesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987 Jan;92(1):118-24.
- (121) Rodrigo L. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. In: Díaz-Rubio M, editor. *Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico*. Madrid: 2007. p. 55-71.

- (122) DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000 Mar;231(3):303-21.
- (123) Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Jul;93(7):1028-32.
- (124) Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean? *Semin Gastrointest Dis* 1997 Apr;8(2):59-67.
- (125) Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002 Aug;97(8):1930-6.
- (126) Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002 Jan 10;97(2):225-9.
- (127) El-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002 Jun;31(2):421-40, viii.
- (128) Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999 Mar 18;340(11):825-31.
- (129) Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002 Apr 17;287(15):1972-81.

- (130) Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986 Aug 7;315(6):362-71.
- (131) Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996 Feb;110(2):614-21.
- (132) Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985 Oct 3;313(14):857-9.
- (133) Sampliner RE. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: is there progress in the face of increasing cancer incidence? *Ann Intern Med* 1999 Jan 5;130(1):67-9.
- (134) Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984 Oct;87(4):927-33.
- (135) Fan X, Snyder N. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: role of race, age, and gender. *Dig Dis Sci* 2009 Mar;54(3):572-7.
- (136) Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995 Feb;27(1):67-70.

- (137) Locke GR, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999 Jun;106(6):642-9.
- (138) Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000 Oct;95(10):2692-7.
- (139) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004 Dec;53(12):1730-5.
- (140) Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol* 2004 Aug;99(8):1430-6.
- (141) Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003 Aug;52(8):1085-9.
- (142) Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005 Aug 2;143(3):199-211.
- (143) Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 Suppl 1:24-9.

- (144) Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:20-8.
- (145) Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13.
- (146) Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999 Mar;72(2-3):81-92.
- (147) Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):705-17.
- (148) Dickman R, Feroze H, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: a common overlap syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2006 Aug;8(4):261-5.
- (149) 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* 2010 Jun;25(6):1151-6.
- (150) Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, Sanchez P, Álvarez-Sanchez A, Escudero M, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007 Nov;102(11):2395-400.

- (151) Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):793-806.
- (152) Bainbridge ET, Nicholas SD, Newton JR, Temple JG. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1984 Jan;19(1):85-9.
- (153) Baron TH, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992 Dec;21(4):777-91.
- (154) Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Inhibition of lower esophageal sphincter circular muscle by female sex hormones. *Am J Physiol* 1978 Mar;234(3):E243-E247.
- (155) Hey VM, Cowley DJ, Ganguli PC, Skinner LD, Ostick DG, Sharp DS. Gastro-oesophageal reflux in late pregnancy. *Anaesthesia* 1977 Apr;32(4):372-7.
- (156) Van Thiel DH, Gavaler JS, Joshi SN, Sara RK, Stremple J. Heartburn of pregnancy. *Gastroenterology* 1977 Apr;72(4 Pt 1):666-8.
- (157) Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1;22(9):749-57.
- (158) Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990 Jan 27;335(8683):205-8.
- (159) Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of

- symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998 Oct;33(10):1023-9.
- (160) Joelsson B, Johnsson F. Heartburn--the acid test. *Gut* 1989 Nov;30(11):1523-5.
- (161) Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:1-4.
- (162) Cooper BT, Barbezat GO. Barrett's oesophagus: a clinical study of 52 patients. *Q J Med* 1987 Feb;62(238):97-108.
- (163) Jacob P, Kahrilas PJ, Vanagunas A. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* 1990 Aug;35(8):939-42.
- (164) Cherry JMS. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968;78:1937.
- (165) Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991 Feb;100(2):305-10.
- (166) Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990 Jan;85(1):38-40.
- (167) Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995 Nov;109(5):1575-82.

- (168) Ormseth EJ, Wong RK. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2812-7.
- (169) Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Jun 15;17(12):1515-20.
- (170) El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):755-60.
- (171) Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996 Feb;109(2):316-22.
- (172) Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994 Dec;106(6):1793-6.
- (173) Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999 Mar;115(3):654-9.
- (174) Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999 Mar;115(3):848-56.

- (175) Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998 Jul;114(1):275-83.
- (176) Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999 Sep;116(3):766-74.
- (177) Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997 May;111(5):1389-402.
- (178) Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997 Nov 24;103(5A):91S-6S.
- (179) Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005 Apr;54(4):449-54.
- (180) DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982 Oct;196(4):488-98.
- (181) Hewson EG, Dalton CB, Richter JE. Comparison of esophageal manometry, provocative testing, and ambulatory monitoring in patients with unexplained chest pain. *Dig Dis Sci* 1990 Mar;35(3):302-9.
- (182) Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997 Jan;92(1):37-41.

- (183) Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, Katelaris PH, Sharma P, Spechler S, et al. Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20 Suppl 9:47-56.
- (184) Sashiyama H, Matsubara H, Koide Y, Matsubara H, Ochiai T, Isono K. Benign esophageal stricture caused by diffuse severe esophagitis presenting as ascending fibrosis: report of a case. *Surg Today* 1998;28(5):538-41.
- (185) Zaninotto G, DeMeester TR, Bremner CG, Smyrk TC, Cheng SC. Esophageal function in patients with reflux-induced strictures and its relevance to surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1989 Mar;47(3):362-70.
- (186) Weihrauch TR, Ewe K, Forster CF, Kohler H, Krieglstein J. [Action of domperidone on the lower esophageal sphincter. A double-blind cross-over study]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977 Apr 17;83:417-20.
- (187) Costa ND, Cadiot G, Merle C, Jolly D, Bouche O, Thieffn G, et al. Bleeding reflux esophagitis: a prospective 1-year study in a university hospital. *Am J Gastroenterol* 2001 Jan;96(1):47-51.
- (188) Palmer ED. The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex. Twenty-year prospective study. *Am J Med* 1968 Apr;44(4):566-79.
- (189) Farrow DC, Vaughan TL. Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 1996 May;7(3):322-7.

- (190) Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997 Feb;92(2):212-5.
- (191) Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002 Dec 1;102(4):422-7.
- (192) Brunnen PL, Karmody AM, Needham CD. Severe peptic oesophagitis. *Gut* 1969 Oct;10(10):831-7.
- (193) Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T. Mortality associated with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease diagnoses-a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2005 Dec;100(12):2616-21.
- (194) Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004 Apr 6;140(7):518-27.
- (195) Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998 Jan;33(1):15-20.
- (196) Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1982 Jul;97(1):93-103.
- (197) Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994 Oct;4(4):677-98.

- (198) DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1434-42.
- (199) Perez de la Serna J, Ruiz de León A, Sevilla C. pHmetría esofágica. In: Díaz-Rubio M, Rey E, editors. *Trastornos Motores del Aparato Digestivo*. Madrid: 2007. p. 55-71.
- (200) Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999 Dec;28(4):809-30, v.
- (201) Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992 Sep;87(9):1102-11.
- (202) Molina J, Fernández M, Pérez B, González G, Mateos JM, Robledo P. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. *EXTREMADURA MÉDICA* 2007;10-7.
- (203) DeMeester TR. Prolongued oesophageal pH monitoring. In: Read NW, editor. *Gastrointestinal Motility: Which test?* Wrightson Biomedical Publishing ed. 1989. p. 41-52.
- (204) Grupo español para el estudio de la motilidad digestiva. pHmetría. In: Benages A, editor. *Técnicas para el estudio de la Actividad Motora Digestiva: protocolos metodológicos*. 1997.

- (205) Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992 Jun;37(6):849-56.
- (206) Ruiz de Leon A, Sevilla-Mantilla MC, Perez de la Serna J, Taxonera C, Garcia-Cabezas J, Díaz-Rubio M. Physiological reflux in proximal esophagus (assessment with simultaneous pH monitoring in proximal and distal esophagus in healthy subjects. *Rev Esp Enferm Dig* 1994 Dec;86(6):874-8.
- (207) Tutuian R, Vela MF, Balaji NS, Wise JL, Murray JA, Peters JH, et al. Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal impedance and manometry: multicenter study in healthy volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003 May;1(3):174-82.
- (208) Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis* 2008 Mar;40(3):161-6.
- (209) Weigt J, Monkemuller K, Peitz U, Malfertheiner P. Multichannel intraluminal impedance and pH-metry for investigation of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2007;25(3):179-82.
- (210) Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004 Jul;53(7):1024-31.
- (211) Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996 Jun;110(6):1982-96.

- (212) Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987 Apr;106(4):593-7.
- (213) Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB. Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index. Comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 1991 May;36(5):565-71.
- (214) Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, Locke GR, III, Díaz-Rubio M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol* 2006 Feb;101(2):229-33.
- (215) Hossain P, Kavar B, El NM. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 2007 Jan 18;356(3):213-5.
- (216) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
- (217) Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007 Dec 6;357(23):2371-9.
- (218) Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005 Oct 8;125(12):460-6.

- (219) Rubio MA, Gómez A, Del Campo J, Jurado C, García JD, Gómez-Gerique JA. Prevalencia de la obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006;53:86.
- (220) Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, et al. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr* 2001 Jun;55(6):430-5.
- (221) Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas B, Jr., Rodriguez AF. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002 Jun;56(6):457-60.
- (222) Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;7-48.
- (223) Bray G, Bouchard C. Definitions and proposed current classifications of obesity. In: Bray G, Bouchard CJWPT, editors. *Handbook of obesity*. Marcel Dekker ed. New York: 1998. p. 31-40.
- (224) SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. Sociedad Espanola para el Estudio de la Obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000 Nov 4;115(15):587-97.
- (225) Troiano RP, Frongillo EA, Jr., Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996 Jan;20(1):63-75.

- (226) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003 Jul 2;290(1):66-72.
- (227) El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1243-50.
- (228) Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, Little AG. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999 Nov;44(11):2290-4.
- (229) Herbella FA, Sweet MP, Tedesco P, Nipomnick I, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007 Mar;11(3):286-90.
- (230) Kouklakis G, Moschos J, Kountouras J, Mpoumponaris A, Molyvas E, Minopoulos G. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring. *Rom J Gastroenterol* 2005 Jun;14(2):117-21.
- (231) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Nov;22(11):1728-31.
- (232) Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Bolling-Sternevald E, Agreus L. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005 Oct;54(10):1377-83.

- (233) Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux - a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jan 1;23(1):169-74.
- (234) Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011 Apr;60(4):442-8.
- (235) Biccás BN, Lemme EM, Abrahao LJ, Jr., Agüero GC, Alvariz A, Schechter RB. Higher prevalence of obesity in erosive gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2009 Jan;46(1):15-9.
- (236) Castelo Vega JM, Olivera HR, Paucar SH, Flores Aldea JC. Gastroesophageal reflux: clinical, endoscopic characteristics and associated risk factors. *Rev Gastroenterol Peru* 2003 Jan;23(1):41-8.
- (237) El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008 Sep;53(9):2307-12.
- (238) El-Serag HB. Obesity and disease of the esophagus and colon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Mar;34(1):63-82.
- (239) Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol* 2004 Jun;57(6):580-9.

- (240) Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Sohn JH, Han DS, et al. Association between GERD-related erosive esophagitis and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2008 Jul;42(6):672-5.
- (241) Ortiz V, Ponce M, Fernandez A, Martinez B, Ponce JL, Garrigues V, et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Apr;14(4):696-700.
- (242) Stein DJ, El-Serag HB, Kuczynski J, Kramer JR, Sampliner RE. The association of body mass index with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 15;22(10):1005-10.
- (243) Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2840-4.
- (244) Chung SJ, Kim D, Park MJ, Kim YS, Kim JS, Jung HC, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008 Oct;57(10):1360-5.
- (245) Kallel L, Bibani N, Fekih M, Matri S, Karoui S, Mustapha NB, et al. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Dis Esophagus* 2010 Oct 13.
- (246) Kang MS, Park DI, Oh SY, Yoo TW, Ryu SH, Park JH, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Oct;22(10):1656-61.

- (247) FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008 Aug;103(8):2111-22.
- (248) Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Han DS, Yoon BC, et al. Association between erosive esophagitis and visceral fat accumulation quantified by abdominal CT scan. *J Clin Gastroenterol* 2009 Mar;43(3):240-3.
- (249) Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002 Apr;51(4):1005-15.
- (250) Di Francesco V, Baggio E, Mastromauro M, Zoico E, Stefenelli N, Zamboni M, et al. Obesity and gastro-esophageal acid reflux: physiopathological mechanisms and role of gastric bariatric surgery. *Obes Surg* 2004 Sep;14(8):1095-102.
- (251) Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci* 1995 Aug;40(8):1632-5.
- (252) Wajed SA, Streets CG, Bremner CG, DeMeester TR. Elevated body mass disrupts the barrier to gastroesophageal reflux; discussion 1018-9. *Arch Surg* 2001 Sep;136(9):1014-8.

- (253) Crowell MD, Bradley A, Hansel S, Dionisio P, Kim HJ, Decker GA, et al. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):553-9.
- (254) Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg* 2009 Aug;13(8):1440-7.
- (255) El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007 Jun;56(6):749-55.
- (256) Ricci G, Amella C, Forti E, Rossi A, Bersani G, Dari S, et al. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms. *Obes Surg* 2011 Jan;21(1):48-53.
- (257) Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000 Oct;232(4):515-29.
- (258) Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, Dellinger EP, Oelschlager BK. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2006 May;20(5):739-43.

- (259) El-Serag HB, Tran T, Richardson P, Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand J Gastroenterol* 2006 Aug;41(8):887-91.
- (260) Mercer CD, Wren SF, DaCosta LR, Beck IT. Lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradients in excessively obese patients. *J Med* 1987;18(3-4):135-46.
- (261) Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Aug;12(8):837-42.
- (262) Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006 Mar;130(3):639-49.
- (263) Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007 Mar;132(3):883-9.
- (264) Schneider JH, Kuper M, Konigsrainer A, Brucher B. Transient lower esophageal sphincter relaxation in morbid obesity. *Obes Surg* 2009 May;19(5):595-600.
- (265) Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov L, I, Bjortuft O, Hoel B, Berstad A. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988 May;23(4):427-32.

- (266) van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000 Dec;119(6):1439-46.
- (267) Kasapidis P, Vassilakis JS, Tzovaras G, Chrysos E, Xynos E. Effect of hiatal hernia on esophageal manometry and pH-metry in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1995 Dec;40(12):2724-30.
- (268) Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol* 1989 Jun;24(5):593-8.
- (269) Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988 Jan;155(1):104-11.
- (270) Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001 May;5(3):260-5.
- (271) Fornari F, Madalosso CA, Farre R, Gurski RR, Thiesen V, Callegari-Jacques SM. The role of gastro-oesophageal pressure gradient and sliding hiatal hernia on pathological gastro-oesophageal reflux in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Apr;22(4):404-11.
- (272) Jaffin BW, Knoepflmacher P, Greenstein R. High prevalence of asymptomatic esophageal motility disorders among morbidly obese patients. *Obes Surg* 1999 Aug;9(4):390-5.

- (273) Kuper MA, Kramer KM, Kirschniak A, Zdichavsky M, Schneider JH, Stuker D, et al. Dysfunction of the lower esophageal sphincter and dysmotility of the tubular esophagus in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2009 Aug;19(8):1143-9.
- (274) Merrouche M, Sabate JM, Jouet P, Harnois F, Scaringi S, Coffin B, et al. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2007 Jul;17(7):894-900.
- (275) Schneider JM, Brucher BL, Kuper M, Saemann K, Konigsrainer A, Schneider JH. Multichannel intraluminal impedance measurement of gastroesophageal reflux in patients with different stages of morbid obesity. *Obes Surg* 2009 Nov;19(11):1522-9.
- (276) Fornari F, Callegari-Jacques SM, Dantas RO, Scarsi AL, Ruas LO, de Barros SG. Obese Patients Have Stronger Peristalsis and Increased Acid Exposure in the Esophagus. *Dig Dis Sci* 2010 Oct 24.
- (277) Ortega J, Escudero MD, Mora F, Sala C, Flor B, Martinez-Valls J, et al. Outcome of esophageal function and 24-hour esophageal pH monitoring after vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004 Sep;14(8):1086-94.
- (278) Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004 Aug;14(7):959-66.

- (279) Madalosso CA, Fornari F, Callegari-Jacques SM, Madalosso CA, Gurski RR. Performance of the Montreal Consensus in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2008 Jun;18(6):668-74.
- (280) Cremonini F, Locke GR, III, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2006 Nov;18(11):987-94.
- (281) Nam SY, Choi IJ, Nam BH, Park KW, Kim CG. Obesity and weight gain as risk factors for erosive oesophagitis in men. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 May 1;29(9):1042-52.
- (282) Rey E, Garcia-Alonso MO, Moreno-Ortega M, Álvarez-Sánchez A, Díaz-Rubio M. Determinants of quality of life in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2008 Oct;42(9):1003-9.
- (283) Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994 Jun;69(6):539-47.
- (284) Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. adaptación española de Seisdados N. 7ª ed. Madrid: 2008.
- (285) Spielberg CD. Manual for the State-trait anxiety Inventory:STAY (Form Y). Consulting Psychologists Press, Plo Alto CA . 1983.
- Ref Type: Journal (Full)

- (286) Butcher JN, Graham JR, Ben-Porath YS, Tellegen A, Dalhstrom WG. MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2): Manual for administration, scoring and interpretation, revised edition. Minneapolis: University of Minnesota: 2001.
- (287) Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998 Oct 10;111(11):410-6.
- (288) McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993 Mar;31(3):247-63.
- (289) McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994 Jan;32(1):40-66.
- (290) Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.
- (291) Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Huang JQ, Xia HH, et al. Onset and disappearance of reflux symptoms in a Chinese population: a 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):803-12.

- (292) Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992 Jul 15;136(2):165-77.
- (293) Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: prevalence, incidence, and natural history. *Eur J Epidemiol* 1994 Oct;10(5):559-66.
- (294) Hansen JM, Wildner-Christensen M, Schaffalitzky de Muckadell OB. Gastroesophageal reflux symptoms in a Danish population: a prospective follow-up analysis of symptoms, quality of life, and health-care use. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct;104(10):2394-403.
- (295) Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001 Oct;96(10):2905-14.
- (296) Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA, Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006 Jun 1;354(22):2340-8.
- (297) Locke GR, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1448-56.
- (298) Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety,

depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Sep 1;26(5):683-91.

- (299) Bolin TD, Korman MG, Hansky J, Stanton R. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Jan;15(1):35-9.
- (300) Oliveria SA, Christos PJ, Talley NJ, Dannenberg AJ. Heartburn risk factors, knowledge, and prevention strategies: a population-based survey of individuals with heartburn. *Arch Intern Med* 1999 Jul 26;159(14):1592-8.
- (301) Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1995 Oct;90(10):1797-803.
- (302) Lee YC, Wang HP, Chiu HM, Liao SC, Huang SP, Lai YP, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 May;21(5):798-804.
- (303) Johnston BT, Gunning J, Lewis SA. Health care seeking by heartburn sufferers is associated with psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 1996 Dec;91(12):2500-4.
- (304) Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006 Dec;51(12):2113-20.

- (305) Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003 Jul;65(4):528-33.
- (306) Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut* 1998 May;42(5):690-5.
- (307) Jung HK, Halder S, McNally M, Locke GR, III, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 1;26(3):453-61.
- (308) Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995 Jan;30(1):1-5.
- (309) Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002 Dec;51(6):885-92.
- (310) Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000 Dec;47(6):861-9.