

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE INTESTINO IRRITADO ASOCIADO**

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

María Magdalena García Arredondo

Bajo la dirección de los doctores

Enrique Rey Díaz-Rubio
Manuel Díaz-Rubio García

Madrid, 2012

©María Magdalena García Arredondo, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



***CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD
POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE ASOCIADO.***

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARÍA MAGDALENA GARCÍA ARREDONDO

Bajo la dirección de los doctores:

Prof. Enrique Rey Díaz-Rubio

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Madrid, 2012

INDICE DE CONTENIDOS:

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA	4
ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	8
I. INTRODUCCIÓN	9
II. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	
A. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	11
B. EPIDEMIOLOGIA	13
III. FISIOPATOLOGÍA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	20
A. DEFENSAS DEL ESÓFAGO	21
1. UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	21
2. ACLARAMIENTO DEL ÁCIDO DEL ESÓFAGO	22
3. RESISTENCIA DE LA MUCOSA	23
B. FACTORES AGRESIVOS	23
1. CONTENIDO GÁSTRICO	23
2. VACIAMIENTO GÁSTRICO	23
IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES	24
V. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	29
A. VALOR DE LOS SÍNTOMAS	29
B. ENSAYO TERAPÉUTICO CON IBP	31

C. ENDOSCOPIA	31
D. PH-METRÍA	33
E. OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	34
VI. ERGE Y CALIDAD DE VIDA	35
VII. ASPECTOS GENERALES DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE	
A. DEFINICIÓN	38
B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	39
C. EPIDEMIOLOGIA	42
VIII. FISIOPATOLOGÍA DEL SII	44
A. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES	45
B. ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL	45
C. HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL	46
D. MECANISMOS INFLAMATORIOS Y POSTINFECCIOSOS	47
E. FACTORES PSICOSOCIALES	48
F. OTROS MECANISMOS	49
IX. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SII	49
X. DIAGNÓSTICO DEL SII	52
XI. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL SII Y CALIDAD DE VIDA	53
XII. ERGE Y SII	56
A. INTRODUCCION	56
B. EPIDEMIOLOGÍA	56
C. FISIOPATOLOGÍA	59
D. FACTORES DE RIESGO DE LA ASOCIACIÓN ERGE Y SII	61
E. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	63

F. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	65
G. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ERGE Y SII	66
XIII. HIPÓTESIS	68
XIV. OBJETIVOS	68
XV. MATERIAL Y MÉTODOS	68
XVI. RESULTADOS	77
XVII. DISCUSIÓN	89
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	93
XVIII. CONCLUSIONES	94
XIX. APÉNDICE. CUESTIONARIOS	95
ANEXO 1. GERQ	96
ANEXO 2. QoLRAD	108
ANEXO 3. SLC 90	114
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	117
ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LOS ÁNGELES	118
XX. BIBLIOGRAFÍA	119

ABREVIATURAS

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

SII: Síndrome del Intestino Irritable.

Col: Colaboradores.

IBPs: Inhibidores de la Bomba de Protones.

RGE: Reflujo Gastroesofágico.

IMC: Índice de Masa Corporal.

EEI: Esfínter Esofágico Inferior.

H. Pylori: Helicobacter Pylori.

Unión GE: Unión Gastroesofágica.

ECG: Electrocardiograma.

DTNC: Dolor Torácico No Cardíaco.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

IC: intervalo de confianza.

AGA: American Association of Gastroenterology (Asociación Americana de Gastroenterología).

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

24 H: 24 horas.

PGWB: Psychological General Well-Being Index (índice de bienestar psicológico general).

GSRs: Gastrointestinal Symptom Rating Scale (escala de evaluación de síntomas gastrointestinales).

SF- 36: Short Form Health Survey (cuestionario de salud de 36 ítems).

QoLRAD: Quality Of Life in Reflux And Dyspepsia (cuestionario de calidad de vida en la enfermedad por reflujo y en la dispepsia).

RR: Riesgo Relativo.

FBDSI: Functional Bowel Disorder Severity Index (Índice de gravedad de enfermedades funcionales gastrointestinales).

IBS SSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (sistema de puntuación de la gravedad del síndrome de intestino irritable).

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

IBSQOL: Irritable Bowel Syndrome Quality Of Life Questionnaire (cuestionario sobre calidad de vida en el síndrome de intestino irritable).

ReQuestTM: Reflux Questionnaire (cuestionario de reflujo).

SF-8: Short Form Health Survey (cuestionario de salud de 8 ítems).

GERQ: Gastro Esophageal Reflux Disease Questionnaire (cuestionario sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico).

SCL-90-R: adaptación española del “Symptom Check List” de Degoratis.

GSI: Global Severity Index (índice global de gravedad o índice somático general).

PST: Positive Symptoms Total (Total de respuestas positivas).

PSDI: Positive Symptom Distress Index (índice de distrés de síntomas positivos o de malestar positivo).

SOM: Somatización.

OBS: Obsesión-compulsión.

SI: Sensibilidad interpersonal.

DEP: Depresión.

ANS: Ansiedad.

HOS: hostilidad.

FOB: Ansiedad fóbica.

PAR: Ideación paranoide.

PSIC: Psicoticismo.

TME: Trastorno Motor Esofágico.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Criterios diagnósticos del SII	41
TABLA 2: Características demográficas de la muestra (sexo, edad, IMC)	77
TABLA 3: Estado civil	78
TABLA 4: Nivel educativo	78
TABLA 5: Hábito tabáquico	78
TABLA 6: Consumo de alcohol	79
TABLA 7: Patrón de síntomas típicos	79
TABLA 8: Características de los síntomas típicos	80
TABLA 9: Factores precipitantes de ERGE	81
TABLA 10: Otros síntomas de ERGE (dolor torácico, globo, saciedad precoz y disfagia)	82
TABLA 11: Otros síntomas de ERGE	82
TABLA 12: Calidad de vida en pacientes con ERGE con y sin SII asociado	83
TABLA 13: Datos endoscópicos	85
TABLA 14: Presión del Esfínter Esofágico Inferior	86
TABLA 15: Situación del Esfínter Esofágico Inferior	86
TABLA 16: Trastorno motor esofágico	86
TABLA 17: Datos phmétricos	88

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Actividades afectadas en pacientes con pirosis	36
FIGURA 2: Modelo conceptual biopsicosocial de la fisiopatología del SII. Modificado de <i>Drossman DA</i>	44
FIGURA 3: Puntuaciones T del SLC-90	84
FIGURA 4: Reflujo gastroesofágico en pacientes con y sin SII	87

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Mis primeras palabras de agradecimiento quiero que sean para mis directores de tesis, los profesores Manuel Díaz- Rubio y Enrique Rey Díaz- Rubio. Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al profesor Manuel Díaz-Rubio por la confianza depositada en mí desde hace muchos años, cuando todavía estudiaba la carrera, después durante toda la residencia y finalmente por darme la oportunidad de formar parte como especialista del Servicio de Aparato Digestivo de mi querido hospital Universitario Clínico San Carlos. Me siento privilegiada de haberle tenido como profesor de patología médica, como jefe, durante todos estos años, pero sobretodo, como maestro en la práctica clínica del día a día.

Gracias, Enrique, por tu esfuerzo y profunda dedicación, por tu paciencia y comprensión. Sin ti este proyecto nunca hubiera visto la luz.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración y el soporte logístico de las enfermeras Carmen Rodado y Pilar Vaquero, de la auxiliar Soledad Carrasco, de la secretaria de endoscopia Elena así como de todos los médicos del servicio de Aparato Digestivo que han realizado las exploraciones a los pacientes. A todos vosotros mi más sincero agradecimiento.

Muchas gracias a mis compañeras pero sobretodo amigas, Anna y Anais. He tenido la inmensa suerte de compartir con vosotras una de las etapas más importantes de mi vida, de la cual sois protagonistas principales. A mi querido maestro y amigo Baki. Gracias sobre todo por vuestra valiosa amistad, en mayúsculas, con todas las virtudes que hoy en día son tan difíciles de encontrar, pero que yo he recibido de vosotros y me siento profundamente agradecida. A todas las personas que he conocido estos años, que tanto me han enseñado, acompañado y con las que comparto mi día a día en el hospital, especialmente a mi profesor y maestro José María Ladero, M^a José, mi querida tutora, compañera y amiga, a tantos compañeros del servicio que con inmensa paciencia me enseñan día a día, Antonio Ruíz de León, Julio Pérez de la Serna, Gustavo López Alonso. Muy especialmente a mis residentes pequeños y a mi querida Mila. Aunque no haga mención en estas líneas a cada persona una por una, agradezco de todo corazón a

todos mis compañeros del servicio de Aparato digestivo, médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos.

Finalmente y no por ello menos importante, sino todo lo contrario, agradecer a todos los pacientes que aceptaron formar parte de este trabajo, dedicando su valioso tiempo en completar todos los cuestionarios y aportando una información imprescindible para el progreso en el conocimiento de patologías tan frecuentes como el reflujo gastroesofágico y el síndrome de intestino irritable. ¡Gracias de corazón! Si con mi pobre aportación un sólo paciente se beneficia, ¡ya ha merecido la pena!

Me gustaría dedicar esta tesis a todas las personas que quiero y necesito, que forman parte de mi vida, de mí día a día y que están por tanto involucradas en este proyecto.

A mis queridos padres, Ignacio y Marilena. Gracias a Dios y a vosotros soy lo que soy. Papá, no han sido tus palabras sino tu ejemplo desde niña lo que me ha permitido descubrir el amor al estudio y la satisfacción del deber cumplido. Gracias por enseñarme la importancia de la vocación, a ti especialmente te dedico estas páginas. Mamá, viéndote a ti encuentro respuestas la mayoría de las veces, tu entrega absoluta en todos los aspectos de tu vida me sigue sorprendiendo.

A mi abuelo Nicolás, gran médico y mejor persona, porque se que desde el cielo intercedes por mí.

A mis hermanos, Nacho, Nicolás, Emilio, Carmen y Luis, lo mejor que me han dado nuestros padres. A mí querida tía Josefina, columna inamovible en mi vida.

A mis suegros Pepe y Curra, un ejemplo para mí.

A mi hijo Ignacio, que desde la tripita has acompañado a mamá mientras realizaba este proyecto. Gracias a ti, todas las mañanas deseo ser mejor persona.

Por último a mi marido, Ignacio, por creer en mí cuando yo no lo hago, por suplir todas mis carencias, por hacerme profundamente feliz, ¡Va por ti!

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SII) son las enfermedades gastrointestinales más prevalentes en la población general. Por ello no es de extrañar que se asocien con frecuencia y de hecho, en las consultas de aparato digestivo, es habitual que el paciente con pirosis además refiere dolor abdominal y alteraciones del tránsito intestinal.

Estudios poblacionales muestran que la asociación de ERGE y SII es mayor que la prevista por el azar (1-7). Una revisión sistemática de la literatura señala que la prevalencia de ERGE en personas con SII es del 30%, muy superior al 19% de la población general, mientras que la prevalencia de SII en personas con ERGE es del 60%, notablemente superior al 12% de la población (2). Este hecho sugiere muchas preguntas, la mayoría aun sin contestar: ¿debemos seguir considerándolas dos enfermedades completamente diferentes?, ¿cuál es el factor que explica dicha asociación?, ¿Es similar la ERGE en pacientes con SII que la ERGE aislada?, ¿tiene alguna implicación diagnóstica o terapéutica dicha asociación?.

Aunque se han sugerido que los síntomas del SII podrían ser un componente más de la expresión clínica de la ERGE, basándose en una mejoría de los síntomas abdominales en pacientes diagnosticados de ERGE que han recibido tratamiento antirreflujo, la mayor parte de la información científica disponible sugiere que son dos trastornos distintos que comparten algún factor común. La búsqueda de este factor común es un reto científico cuyo resultado podría tener unas enormes implicaciones diagnósticas y terapéuticas; sin embargo, no ha hecho más que empezar y probablemente pasarán algunos años hasta que tengamos una información trasladable a nuestra práctica clínica.

Entre los grandes factores que se han explorado encontramos factores genéticos, psicológicos, alteraciones de la motilidad y alteraciones de la sensibilidad. *Leibo y colaboradores* (col) (8) han mostrado, en un estudio de gemelos, que la contribución genética para el desarrollo de la ERGE y el SII es diferente; aunque es tan sólo un estudio y debe confirmarse en estudios posteriores, tampoco los estudios que individualmente se han realizado para estudiar la susceptibilidad para padecer ERGE o SII sugiere ningún gen común. Se ha señalado que detrás de esta asociación podría

existir un trastorno de la musculatura lisa de todo el tracto gastrointestinal, sin embargo, los datos hasta ahora disponibles no son demasiado convincentes (4). Algunos estudios apuntan que el factor común podría ser la hipersensibilidad visceral, habiéndose observado una hipersensibilidad generalizada (no órgano específica) en los trastornos funcionales digestivos (9) y una hipersensibilidad esofágica en pacientes con SII (10). Los factores psicológicos tienen un peso importante tanto en la ERGE (11;12) como en el SII (13) y se han señalado en estudios poblacionales como una posible explicación (14), pero al menos desde el punto de vista clínico no parece que sean determinantes en la asociación de ambos trastornos (12). *Max Schmulson y colaboradores* (15) nos ofrecen nuevos datos en esta búsqueda de factores, centrándose en la hipótesis de que la obesidad pudiera explicarla. La obesidad está claramente relacionada con la ERGE (16) y se asocia con algunos síntomas abdominales, como la diarrea y la distensión (17). Sus resultados reafirman la asociación entre obesidad y síntomas de reflujo, pero claramente muestran que la obesidad no explica por qué la ERGE y el SII se asocian con mayor frecuencia de lo esperado por azar. Por tanto, hasta la fecha la fisiopatología de la ERGE en pacientes con SII todavía no está clara.

En la práctica clínica muchos gastroenterólogos tienen la percepción de que la ERGE asociada al SII presentan unas características clínicas distintas, pero en la literatura publicada hasta la fecha no existen estudios que avalen dicha impresión.

Además, la mayoría de los pacientes con ERGE y SII perciben sus síntomas más severos y con tendencia a no alcanzar el mismo grado de mejoría tras el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (18), teniendo en cuenta que ésta es la más efectiva en la ERGE.

Por todo ello, aumento en la prevalencia, sospecha de fenotipo clínico diferente y pobre respuesta a los IBPs, disponemos de suficientes indicios como para sugerir que la ERGE asociada al SII es diferente a la ERGE convencional.

Muchos son los estudios que caracterizan la ERGE en su gran abanico de manifestaciones clínicas diversas, hallazgos endoscópico y registros funcionales pero revisando la literatura publicada no hay ningún estudio que caracterice desde el punto de vista clínico, endoscópico, manométrico y de pHmetría 24 horas la ERGE en pacientes diagnosticados de SII.

Nuestro propósito por tanto va a ser tipificar desde todos los ámbitos posibles la ERGE en estos pacientes y compararla con la ERGE en pacientes no diagnosticados de SII. De esta forma obtendremos datos objetivos de la ERGE asociada al SII y podremos aportar una mayor claridad al mecanismo fisiopatológico de la ERGE asociada al SII.

II. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

A. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Recientemente un grupo de consenso internacional ha propuesto una nueva definición de ERGE, definición de Montreal. Para su desarrollo se ha seguido un proceso Delphi, basándose en revisiones sistemáticas de la literatura (19). En esta definición, de forma pragmática, la ERGE se considera como la “condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones (19)”. El término molestias es la traducción de la palabra inglesa “troublesome”, que fue incluida en la definición porque describe satisfactoriamente 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. La ERGE se asocia en general de forma significativa con una reducción de la calidad de vida y la anterior definición incluía este término: presencia de esofagitis causada por el reflujo y/o de síntomas de reflujo que perjudican la calidad de vida y/o la existencia de riesgo de complicaciones a largo plazo (20;21). No obstante, determinar hasta qué punto la presencia de los síntomas de la ERGE perjudica la calidad de vida no es fácil (21). Un estudio muestra que el 90% de los pacientes tratados de ERGE aceptan que tienen un buen control de la enfermedad cuando presentan síntomas leves un día a la semana, porcentaje que pasa al 35% cuando los síntomas se presentan entre 2 y 4 días por semana (22). Para algunos autores los resultados de este estudio justifican situar el punto de corte en la ERGE, que perjudica la calidad de vida, en dos o más episodios de síntomas por semana (20). Los

nuevos criterios de Roma III reafirman la diferencia entre ERGE y los trastornos funcionales del esófago (23).

La ERGE se puede manifestar con síntomas, con lesiones de la mucosa esofágica o con la presencia simultánea de síntomas y de lesiones (21). La gravedad y duración de los síntomas por reflujo y los hallazgos en la endoscopia del esófago al ácido no muestra una relación directa (24). Los resultados de la endoscopia clasifican a la ERGE en enfermedad por reflujo con esofagitis (ERGE erosiva) y enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (ERGE no erosiva). Se estima que alrededor del 30-70% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presentan ninguna lesión en el momento de la endoscopia. En el consenso de Montreal se aprobó un cambio conceptual en la clasificación de las manifestaciones y síndromes relacionados con la ERGE. Las manifestaciones se han dividido en dos grupos sindrómicos diferentes: *síndromes esofágicos* y *síndromes extraesofágicos*. Estos síndromes, a la vez, quedan constituidos por otros síndromes y entidades (19). Los pacientes con síntomas esofágicos no investigados y/o sin constatación de lesión esofágica presentan síndromes esofágicos sintomáticos y cuando se constata la lesión se considera que presentan síndromes esofágicos con lesiones de la mucosa (19).

Los síndromes esofágicos comprenden:

- *Síndromes sintomáticos* (es decir, el síndrome típico de reflujo y el síndrome de dolor torácico por reflujo).
- *Síndromes por lesión del esófago* (es decir, esofagitis por reflujo, estenosis por reflujo, esófago de *Barrett* y adenocarcinoma esofágico).

Los síndromes extraesofágicos se dividen en los que tienen:

- *Asociaciones ya establecidas con la ERGE* (es decir, síndromes de tos por reflujo, laringitis por reflujo, asma por reflujo y erosión dental por reflujo)
- *Asociaciones propuestas con la ERGE* (es decir, faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recurrente).

B. EPIDEMIOLOGIA

Los datos epidemiológicos sobre la magnitud de la ERGE son difíciles de contrastar ya que los estudios internacionales disponibles no han utilizado la misma definición (24;25). Los resultados de los estudios también se encuentran influidos por la descripción de los síntomas y la comprensión de las preguntas de la anamnesis por parte de los pacientes (26).

1) MAGNITUD DEL PROBLEMA

1.1 PREVALENCIA

Según una revisión sistemática y teniendo en cuenta como definición la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez a la semana, la prevalencia de ERGE en América del Norte (19,8-20%) y en Europa (9,8-19%) es similar, aunque posiblemente sea inferior en los países del sur de Europa (25). En los países asiáticos la prevalencia es menor (2,5-4,8%) (25). Cuando se tiene en cuenta sólo la pirosis las diferencias son mayores (prevalencias de 13,2-27% en América del Norte y de 7,7-15% en Europa) y desaparecen cuando sólo se tiene en cuenta la regurgitación (prevalencias de 6,3-16% en América del Norte y 6,6-15% en Europa) (25). Esta revisión sistemática incluye un estudio realizado en España mediante encuesta telefónica a una muestra representativa de la población general de 40 a 79 años y en el que la prevalencia semanal estimada de síntomas fue del 9,8% (27). Otro estudio realizado en nuestro país en la población adulta estimó una prevalencia de ERGE más elevada (síntomas al menos 2 veces por semana) del 15 % (28). Datos de estudios poblacionales muestran que la prevalencia de ERGE se ha incrementado en las dos últimas décadas. Esta tendencia al aumento podría contribuir en un futuro al incremento en la incidencia de las complicaciones asociadas a la ERGE (29).

Se dispone de pocos estudios de prevalencia de esofagitis en la población general. En una muestra de 1.000 personas de entre 20 y 81 años procedentes de dos municipios de

Suecia a las que se 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% y el 36,8% de las personas con esofagitis no referían síntomas (30).

1.2 INCIDENCIA

Los estudios de incidencia presentan limitaciones, ya que no todos ellos utilizan la misma definición de ERGE y además no toda la población consulta por estos síntomas (25). Según diversos estudios, entre 6 y 8 de cada 10 personas con síntomas de ERGE nunca consultan a su médico (26). En Reino Unido, entre la población general de 2 a 79 años atendida en las consultas del médico de familia se estima una incidencia de ERGE de 4,5 por 1.000 personas año (IC 95%:4,4-4,7) (31). Otro estudio prospectivo realizado en EEUU estimó una incidencia de 5,4 por 1.000 personas año (32).

2) HISTORIA NATURAL

La ERGE se considera una enfermedad de carácter crónico con síntomas episódicos de intensidad variable y periodos intermitentes de remisión. Se trata de una enfermedad benigna, aunque en ocasiones la persistencia e intensidad de los síntomas pueden interferir con las actividades de la vida diaria y ocasionar una importante morbilidad. Tradicionalmente la ERGE se ha considerado una entidad que presenta diferentes respuestas según la duración y gravedad del reflujo. Este modelo se basa en la lesión de la mucosa esofágica y su grado de afectación y entre los posibles hallazgos se incluye desde una mucosa normal hasta una lesión cancerosa y situaciones intermedias de esofagitis moderada, grave y metaplasia (33). La importancia y duración de los síntomas guarda poca relación con la presencia y gravedad de la esofagitis (24;33). Como explicación a las distintas formas de presentación y curso clínico de la ERGE se argumenta que existen diferencias fisiológicas del esófago y distintas respuestas de la mucosa al reflujo ácido (33). De este modo, los pacientes con endoscopia negativa a menudo presentan síntomas intensos y atípicos y la respuesta al tratamiento puede ser incompleta. Los pacientes con esofagitis presentan síntomas típicos que responden a la supresión ácida y muestran una curación de las lesiones. Los pacientes con metaplasia columnar del esófago de *Barrett*, a pesar del tiempo de exposición de la mucosa al

ácido, no presentan síntomas, o éstos son leves, ya que el revestimiento epitelial columnar es relativamente insensible al ácido (33).

3) FACTORES DE RIESGO Y/O PROTECCIÓN

En las personas con ERGE contribuyen al desarrollo de la enfermedad diversos factores genéticos y adquiridos.

3.1 FACTORES PERSONALES Y DEMOGRÁFICOS

En una revisión de la epidemiología de la ERGE muestra que en cuatro estudios transversales y en uno longitudinal no existe asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la ERGE (25). Es bien conocida la asociación entre los síntomas de RGE y el embarazo (34), sin embargo en la mayoría de los estudios excluyen a las mujeres embarazadas para realizar el análisis. Estudios realizados mediante phmetría en más de mil pacientes con ERGE ha demostrado un incremento en la exposición al ácido del esófago con la edad (35), aumento que sin embargo no se acompaña de un incremento de los síntomas probablemente debido a que con la edad se produce una disminución en la sensibilidad del esófago. Y ello a pesar de que en los pacientes mayores se ha observado un incremento en la gravedad de la esofagitis (36). La menor prevalencia de ERGE en las poblaciones asiáticas sugiere que las diferencias raciales y étnicas podrían estar asociadas a la enfermedad, aunque esto se ha de interpretar con cautela por la dificultad de comparar estudios con diferentes definiciones y metodologías (25).

3.2 OBESIDAD

Los resultados de dos revisiones sistemáticas de estudios transversales encuentran una asociación significativa entre la obesidad y síntomas de ERGE y presentan un gradiente según el índice de masa corporal (IMC), aunque los estudios incluidos no son homogéneos (37;38). Para un IMC de 25-29 kg/m² la odds ratio se estima de 1,45 (IC 95%: 1,15-1,77) y cuando es >30 kg/ m² de 1,94 (IC 95%: 1,46-2,56). En el estudio de la cohorte del Nurses Health Study se observa un gradiente similar (39). Los estudios realizados en España muestran resultados similares. En un estudio se observa una elevada prevalencia de síntomas de ERGE y/o esofagitis en

pacientes con obesidad mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/ m}^2$) (40). Otro estudio realizado mediante encuesta telefónica observa que el incremento de peso con independencia del IMC se relaciona con una mayor prevalencia de ERGE (41). Otros estudios poblacionales también han confirmado la correlación entre obesidad, principalmente abdominal y esofagitis por reflujo. También se ha documentado una asociación entre síndrome metabólico y esofagitis por reflujo en un estudio de casos y controles con 7078 participantes (42). Se ha observado que tanto la obesidad abdominal como una elevada concentración de triglicéridos en sangre son factores de riesgo independiente para la esofagitis por reflujo. Parece ser que el tejido adiposo visceral juega un papel fundamental, aumentando la lipólisis y la grasa libre lo que conduce a un aumento en la resistencia a la insulina. Se sugiere que estas sustancias podrían alterar la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y el aclaramiento del esófago. La relación entre obesidad y ERGE se reafirma en estudios que han demostrado que un aumento de peso incrementa los síntomas de ERGE y una disminución de éste representa una mejoría (43).

3.3 FACTORES DIETÉTICOS

Los estudios disponibles muestran que los cítricos, las bebidas carbonatadas, el café, la cafeína, el chocolate, la cebolla y otras especias, las comidas ricas en grasas, la menta y la hierbabuena presentan resultados contradictorios y no concluyentes (44). Un estudio de casos y controles encuentra que la ingesta de sal (alimentos salados, sal extra) presenta una asociación dosis-respuesta con los síntomas de ERGE (45). Este estudio también muestra una reducción dependiente de la dosis de los síntomas de reflujo al aumentar el contenido de fibra en los diferentes tipos de pan consumidos (45).

Los estudios disponibles sobre las comidas copiosas y las comidas tomadas a última hora antes de acostarse y la aparición de reflujo postprandial son limitados y poco concluyentes (44).

Los estudios disponibles tampoco muestran datos claros sobre la relación entre el café y los síntomas de ERGE.

3.4 EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico intenso se considera un factor de riesgo que exacerba los síntomas de la ERGE (46). No obstante, un estudio de casos y controles muestra que el ejercicio físico regular semanal, de 30 o más minutos al día, podría ser una medida protectora, aunque los resultados no muestran relación dosis-respuesta (45).

3.5 TABACO

Estudios epidemiológicos sugieren que el tabaco representa un factor de riesgo para la ERGE (27;47;48). En un estudio de gemelos monocigotos muestra que el tabaco aumenta la frecuencia de síntomas de ERGE (49). También en el estudio de casos y controles de *Nilsson M y col* (45), de 3153 pacientes con síntomas severos de ERGE, muestra que en las personas que han fumado diariamente durante más de 20 años el consumo de tabaco se relaciona con un incremento de los síntomas de ERGE (OR=1,7 IC 95%:1,5-1,9).

Se han propuesto diferentes mecanismos que justifican dicha asociación como una reducción de la presión del EEI, una disminución en la segregación de bicarbonato en la saliva y alteración en el aclaramiento esofágico. Además el aumento de presión intraabdominal que ocurre durante la inspiración profunda y con la tos, se asocia a un aumento de síntomas en los fumadores (50).

3.6 ALCOHOL

Mientras que algunos autores han sugerido que el alcohol es un factor de riesgo independiente para la ERGE, otros no han encontrado dicha relación. En el estudio sobre estilo de vida y síntomas de ERGE, *Nilsson y col* (45) no encontró dicha asociación. *Shapiro y col* (51) no sólo confirma dichos resultados sino que concluye que el alcohol se asocia a una reducción de la percepción intra-esofágica al ácido.

3.7 FÁRMACOS

Existe un grupo heterogéneo de medicamentos que se asocian a la ERGE (33). Algunos medicamentos disminuyen la presión del EEI (bloqueadores de los canales de calcio, anticolinérgicos, aminofilinas y nitratos) y otros disminuyen el tránsito gastrointestinal (opiáceos y esteroides). El consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos está relacionado con erosiones esofágicas o con el desarrollo de estenosis, aunque su contribución en la patogenia de la ERGE no está clara (52).

3.8 HERNIA DE HIATO

La hernia de hiato y su relación con la ERGE es un tema discutido. Inicialmente se pensó que la hernia estaba presente en los pacientes con ERGE y posteriormente se consideró un hallazgo casual. En la actualidad se piensa que la hernia de hiato por deslizamiento modifica tanto la anatomía como la fisiología del mecanismo antirreflujo, lo cual contribuye a lesionar la mucosa del esófago, en particular en los pacientes con ERGE grave (33;53).

3.9 POSICIÓN ANATÓMICA

Diversos estudios muestran que el reflujo aumenta al estar en posición de decúbito sobre el lado derecho (44).

Los pacientes que duermen con la cabecera de la cama elevada presentan menos episodios de reflujo que los pacientes que duermen en posición plana, aunque no todos los estudios muestran una asociación clara (44).

3.10 INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Los estudios epidemiológicos incluidos en diversas revisiones sistemáticas de los casos y controles encuentran una asociación negativa entre la infección por *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) y la ERGE y sus complicaciones (54;55). La tendencia epidemiológica opuesta entre enfermedades gastroduodenales (en descenso) y esofágicas (en aumento) en los países donde la infección por *H. pylori* está en descenso es compatible con un papel doble de la bacteria que podría actuar como factor de riesgo de enfermedad ulcerosa y cáncer gástrico y, a la vez, como factor protector en la ERGE y sus complicaciones (55).

H. pylori puede inhibir o exacerbar el reflujo ácido dependiendo de cómo afecte la infección al estómago (33;56). 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 (33). Contrariamente, la gastritis atrófica generalizada disminuye la producción de ácido gástrico y en este caso la erradicación puede incrementar la gravedad del reflujo (33). En la práctica la erradicación del *H. pylori* no parece inducir la aparición de una ERGE (55) y dos estudios controlados aleatorizados que comparan la erradicación del *H. pylori* frente a placebo encuentran que los síntomas de la ERGE no empeoran (54). A pesar de los posibles efectos negativos potenciales sobre la ERGE, la mayoría de los autores recomiendan la erradicación de *H. pylori* basándose en los beneficios de la erradicación en la úlcera y el cáncer gástrico (54).

3.11 FACTORES GENÉTICOS

La prevalencia de ERGE es más elevada entre los familiares de las personas afectadas y entre gemelos idénticos que entre gemelos no idénticos (24;25;33). Los registros de gemelos sugieren que entre el 31 y el 43% de los casos de ERGE se deben a factores genéticos (47;57).

III. FISIOPATOLOGÍA DE LA ERGE

Los episodios de reflujo gastroesofágico se producen en varios grados en personas sanas. La ERGE se desarrolla cuando se supera la capacidad de la mucosa esofágica para enfrentarse a elementos lesivos del reflujo, lo que tiene como consecuencia la lesión histopatológica o la aparición de los síntomas. Aunque en general las lesiones más graves de la mucosa están relacionadas con una exposición más prolongada del ácido, magnitudes similares de exposición al ácido producen grados diferentes de lesión en la mucosa.

La tolerancia del epitelio escamoso del esófago ante el material del reflujo puede verse superada por un mayor número de episodios de reflujo, por una eliminación anómala del ácido o por deterioro de la resistencia de la mucosa. La enfermedad aparece cuando los factores agresivos del contenido gástrico o gastroduodenal, incluido el ácido clorhídrico, los ácidos biliares, la pepsina y otros contenidos del duodeno, superan los mecanismos de defensa del esófago.

Son muchos los mecanismos que contribuyen al desarrollo del reflujo gastroesofágico. Entre ellos se encuentran las relajaciones transitorias del EEI, la disminución de la presión del EEI, la presencia de hernia hiatal, un pobre aclaramiento esofágico, un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico y la lesión de los factores de defensa de la mucosa esofágica. Las relajaciones transitorias del EEI se deben a una variedad de factores incluidos los hormonales, neuronales, farmacológicos y alimentos. Alteraciones en la presión del EEI con frecuencia ocurren durante los periodos nocturnos contribuyendo a la gravedad de las complicaciones del RGE. La hernia hiatal se ha reconocido como un factor importante en la fisiopatología de la mayoría de los pacientes con ERGE reduciendo la presión del EEI y alterando el aclaramiento esofágico. El retraso en el vaciamiento gástrico puede provocar relajaciones transitorias del EEI, contribuyendo así en la fisiopatología de la ERGE. Varios factores defensivos de la mucosa esofágica tienen también un importante papel en la ERGE. Cuando el exceso del ácido altera el sistema de defensa de la mucosa esofágica, el resultado es una lesión en la resistencia epitelial.

A. DEFENSA DEL ESÓFAGO

1. UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

La unión esofagogástrica o gastroesofágica (GE) es vital para evitar el reflujo del contenido gástrico. La barrera situada en la unión GE tiene varios componentes entre los que se incluye:

- El esfínter esofágico inferior (EEI) intrínseco, que es un anillo de músculo liso circular contraído tónicamente y situado en el extremo distal del esófago. La zona de alta presión del EEI mide entre 3 y 4 cm de longitud.
- La compresión extrínseca de este esfínter por el diafragma crural (músculo estriado) durante la inspiración y la distensión.
- El componente intraabdominal del EEI.
- El ligamento frenoesofágico, que ancla el esófago distal al diafragma crural.
- El ángulo de His, que es el ángulo de entrada del esófago al estómago (58).

Los episodios de reflujo a través del EEI pueden producirse por tres mecanismos diferentes. El más frecuente es la relajación transitoria del EEI, es decir, la relajación no relacionada con la deglución y que no se acompaña de peristaltismo esofágico.

La relajación transitoria del EEI es un episodio mediado neurológicamente. La vía aferente se activa por fibras vagales sensibles al estiramiento y situadas en el estómago, sobre todo de alrededor del cardias y del estómago proximal, que después acaban en los núcleos del tracto solitario del tronco encefálico. Las vías vagales inhibitoras aferentes se proyectan posteriormente hacia las neuronas entéricas del EEI.

Las relajaciones transitorias del EEI duran más que las relajaciones de ese esfínter inducidas por la deglución (58). Los factores que aumentan la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI comprenden la distensión del estómago, la posición erguida y las comidas (especialmente las ricas en grasas). La relajación transitoria del EEI es el mecanismo más frecuente de reflujo en personas normales y en pacientes con grados más leves de ERGE. Se cree que la alteración anatómica de la unión GE asociada a hernia de hiato y a EEI con defecto mecánico desempeñan un cometido más importante que las relajaciones transitorias del EEI en pacientes con ERGE más grave (59).

El reflujo a través de la unión GE puede producirse por dos mecanismos adicionales: por un aumento transitorio de la presión intraabdominal que supera una

presión baja en el EEI (con frecuencia menor a 10 mmHg) y por un reflujo libre espontáneo a través de un EEI hipotenso (presión de entre 0-4 mmHg) (60) .

Una hernia de hiato puede contribuir al reflujo GE mediante diversos mecanismos. El contenido gástrico puede estar atrapado en un saco de la hernia de hiato para luego volver proximalmente hasta el esófago durante las relajaciones del EEI. Las grandes hernias de hiato pueden agrandar el hiato diafragmático y afectar a la capacidad del diafragma crural para aumentar la barrera antirreflujo. La relajación transitoria del EEI también puede desencadenarse más fácilmente en personas con hernia de hiato que en quienes no la tienen (61). Además la hernia de hiato aumenta la frecuencia del reflujo inducido por distensión, y su tamaño puede ser el predictor más sólido de la gravedad de la esofagitis (62).

2. ACLARAMIENTO DEL ÁCIDO DEL ESÓFAGO

El reflujo del contenido gástrico hacia el esófago se ve contrarrestado por el mecanismo de vaciamiento del esófago, es decir, por el peristaltismo primario y el secundario.

La eficacia del aclaramiento del ácido del esófago determina la duración de su exposición a componentes nocivos del reflujo. En condiciones normales, el reflujo es eliminado del esófago por el peristaltismo primario o por el secundario, y los iones H⁺ restantes disueltos en la capa de agua no alterada de la mucosa esofágica son neutralizados incrementalmente por el bicarbonato de la saliva en el transcurso de cada deglución posterior (63). La saliva también contiene varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de la epidermis y el factor de crecimiento transformante alfa y beta, que pueden ayudar a la curación y la restauración de la mucosa del esófago.

Varias circunstancias, como el consumo de tabaco y la xerostomía crónica, pueden reducir el contenido de base titulable en la saliva y deteriorar la neutralización del ácido, lo que hace que aumente el tiempo requerido para eliminar el ácido. La disfunción peristáltica, como el peristaltismo primario fallido o las ondas peristálticas de baja amplitud, pueden perjudicar el vaciamiento esofágico. La disfunción peristáltica va siendo progresivamente más frecuente a medida que aumenta la gravedad de la esofagitis.

La hernia de hiato también afecta negativamente al vaciamiento del esófago por el re-reflujo de material retenido que vuelve de la hernia hacia el esófago.

3. RESISTENCIA DE LA MUCOSA

La mucosa esofágica sana tiene diversos mecanismos intrínsecos para protegerse de las agresiones (64), entre los que se incluyen las defensas preepiteliales compuestas por la capa mucosa y acuosa, juntamente con los iones bicarbonato de la superficie.

Los mecanismos de defensa epitelial se componen de la membrana celular apical, las barreras de la unión, los tampones intercelulares y extracelulares y los procesos reguladores del pH.

Los mecanismos de defensa postepiteliales comprenden el aumento de la perfusión vascular que interactúa con mecanismos de defensa epiteliales para mantener el equilibrio del ácido-base en los tejidos.

B) FACTORES AGRESIVOS

1. CONTENIDO GÁSTRICO

Estudios realizados con animales demuestran que el ácido y la pepsina pueden lesionar la mucosa del esófago. Además, el contenido duodenal, que incluye los ácidos biliares y las enzimas pancreáticas, también puede causar lesión en el esófago.

La lesión mucosa producida por los ácidos biliares depende del estado de conjugación de éstos y también del pH de la solución. Los ácidos biliares conjugados causan lesión de la mucosa con un pH ácido, mientras que los ácidos biliares no conjugados y la enzima pancreática tripsina causan lesión en la mucosa con un pH por encima de 7. Aunque el ácido y la pepsina son necesarios para inducir lesión en el esófago, hay otros componentes del reflujo, como los ácidos biliares, la tripsina y la hiperosmolaridad de los alimentos, que también pueden contribuir.

La secreción ácida gástrica y de pepsina, no obstante, no está aumentada en los pacientes con ERGE.

2. VACIAMIENTO GÁSTRICO

El reflujo gastroesofágico depende de la reserva disponible de contenido intragástrico. Se observa retraso del vaciamiento gástrico en una minoría de pacientes con ERGE. Aunque es poco probable que el retraso del vaciamiento gástrico sea un

factor importante en la patogénesis de la ERGE, en la mayoría de los pacientes, sí puede contribuir al desarrollo de ésta en un subgrupo de pacientes. Al aumentar el volumen gástrico, aumenta el gradiente de presión gastroesofágica, aumenta el contenido de reflujo disponible, lo cual, a su vez, aumenta la frecuencia de la relajación transitoria del EEI y la secreción gástrica.

IV. MANIFESTACIONES CLÍNICIAS Y COMPLICACIONES

El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de molestias ocasionadas por la pirosis y/o la regurgitación, que son los síntomas característicos de la ERGE.

El término de pirosis describe la sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal (19) y el de regurgitación, la sensación de retorno del contenido gástrico a la boca y a la hipofaringe (19).

Otros síntomas que pueden acompañar al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño (19).

La ERGE puede causar episodios de dolor torácico no cardíaco (DTNC) y esta forma de presentación se define al síndrome de dolor torácico por reflujo (19).

El porcentaje de pacientes con dolor torácico de origen esofágico varía ampliamente entre los diferentes estudios. En un estudio de personas con dolor torácico en atención primaria se estimó que la enfermedad isquémica cardíaca se descarta en el 83% y que la mayoría de las veces es causa muscular y en el 10% de origen esofágico (19;65).

La disfagia (sensación de que existe dificultad para que los alimentos pasen de la boca al estómago) es un síntoma que no es raro en pacientes con esofagitis. Cuando la disfagia es persistente y/o progresiva se debe considerar síntoma de alarma de estenosis y /o cáncer de esófago. El vómito persistente, la hemorragia gastrointestinal, la anemia ferropénica, la pérdida de peso no intencionada y /o una tumoración epigástrica son otros signos de alarma que se deben evaluar (33). Una revisión de estudios observacionales retrospectivos muestra que 3 de cada 4 personas con cáncer gastrointestinal presentan síntomas de alarma en el momento del diagnóstico (66). Sin embargo en una revisión reciente estima que la sensibilidad de los síntomas de alarma varía entre el 0 y el 83% y la especificidad entre el 40 y el 98%, aunque con estudios muy heterogéneos (67). Por otro lado el diagnóstico de cáncer gastrointestinal sólo se alcanzó en el 4% de los pacientes que cumplían criterios de derivación por síntomas de

alarma dentro del programa de diagnóstico rápido de cáncer en Reino Unido y el de enfermedad benigna (úlceras, estenosis, esofagitis importante) en el 13% (68).

Tradicionalmente los eructos, la náusea, la hipersalivación, el hipo, la sensación de globo (nudo) en la garganta, el dolor de garganta y la odinofagia (dolor al tragar) se han considerado síntomas atípicos de ERGE (24;69). Estos síntomas forman parte de los síndromes extraesofágicos ya establecidos o propuestos en la clasificación de Montreal (19).

La ERGE se considera potencialmente responsable de una variedad de síntomas y entidades clínicas: dolor torácico de origen no cardíaco, tos crónica, laringitis, asma no atópica, erosiones dentales, faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media (24;33;67;69). La evidencia disponible procede de estudios prospectivos, algunos de ellos de base poblacional, y de ensayos controlados aleatorizados que han mostrado que el tratamiento antisecretor puede mejorar la sintomatología (70). Las diferentes manifestaciones de la ERGE, aunque comunes, no siempre se tienen en cuenta en los diagnósticos diferenciales, en parte debido a la ausencia de los síntomas típicos de pirosis y regurgitación.

- *Síndrome del dolor torácico por reflujo:*

El dolor torácico no cardíaco es muy común. A partir de los diversos estudios transversales y longitudinales disponibles realizados en pacientes con DTNC se estima que la esofagitis está presente en un 21% de los casos, en el 42% se constata un tiempo de exposición al ácido anormal y en el 39% una asociación positiva entre el dolor torácico y los episodios de reflujo durante la monitorización del pH (20).

No obstante, algunos de los estudios podrían estar sesgados al no haber realizado investigaciones para descartar la enfermedad isquémica (20). El mecanismo más probable para explicar el DTNC es la exposición de la mucosa esofágica al ácido (70). Las revisiones sistemáticas encuentran que el tratamiento antisecretor puede mejorar los síntomas y puede ser útil como prueba diagnóstica (70).

- *Síndrome de la tos por reflujo:*

La ERGE sola o asociada a otras enfermedades es una causa común de tos crónica (71). Los estudios de cohortes estiman que la prevalencia de ERGE en los

pacientes con tos crónica inespecífica es del 5-41% (71), aunque los estudios de población observan que esta asociación no es estadísticamente significativa (70). En el 75% de los casos, la tos causada por la ERGE no se acompaña de otros síntomas gastrointestinales (71). Los mecanismos propuestos para explicar esta asociación son la inducción de un reflejo esofagotraqueobronquial en respuesta a la exposición ácida del esófago y la aspiración del contenido esofágico en la laringe y los bronquios (70).

Las evidencias derivadas de los estudios controlados aleatorizados sobre el tratamiento de la tos crónica con antiseoretos son escasas y no concluyentes (70-73).

- Síndrome de la laringitis por reflujo:

Una revisión sistemática concluye que el reflujo gástrico es una causa importante de procesos laringofaríngeo, aunque la fisiopatología y los síntomas del reflujo laringofaríngeo son diferentes a los de la ERGE (74).

Los síntomas laríngeos son el resultado del reflujo y del reflejo vagal producidos a partir del estímulo del ácido del esófago (70). Aunque algunos pacientes responden al tratamiento, la mayoría de personas requieren un tratamiento más intensivo y prolongado para que remitan los síntomas (74-76).

- Síndrome del asma por reflujo:

Los estudios disponibles observan que los síntomas de reflujo son más prevalentes en los pacientes con asma (71) y la prevalencia de asma es más elevada entre los pacientes diagnosticados de ERGE (70). No obstante, los estudios de población no muestran una clara relación entre asma y ERGE (70).

Los mecanismos propuestos para explicar esta posible asociación son que el pH bajo y la distensión del esófago producen un broncoespasmo por vía vagal. El broncoespasmo también puede estar inducido por aspiración del reflujo al tracto respiratorio (70).

Algunos estudios observan que los tratamientos antiseoretos pueden mejorar los síntomas asmáticos, reducen la demanda de inhaladores y mejoran la función pulmonar (33;70;77).

- Otras entidades clínicas:

Estudios prospectivos han mostrado asociación de la ERGE con faringitis, ronqueras, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recurrente. Para estas entidades no se dispone de estudios controlados aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento antisecretor (70;78).

Las complicaciones esofágicas de la ERGE son la esofagitis, hemorragia, estenosis, esófago de *Barrett* y adenocarcinoma (24;79). La esofagitis por reflujo representa la consecuencia más común entre las lesiones del esófago (67).

La estenosis, el esófago de *Barrett* y el adenocarcinoma son manifestaciones muy poco frecuentes (67). La hemorragia en pacientes con ERGE es rara y puede ocurrir en pacientes que presentan úlcera esofágica (67).

- Esófago de Barrett:

El esófago de *Barrett* se define por la sustitución parcial de las células del epitelio normal escamosos por células columnares (metaplasia intestinal) en la unión gastroesofágica (67). Aunque no todos los autores están de acuerdo, en el diagnóstico de esófago de *Barrett* no sólo se requiere la descripción endoscópica, sino también la confirmación histológica (67). Los síntomas de reflujo son un factor de riesgo para el esófago de *Barrett*, aunque las personas diagnosticadas no siempre tienen antecedentes de reflujo y sólo una minoría de pacientes con ERGE llegará a desarrollar esófago de *Barrett* (80). El esófago de *Barrett* está aumentando (81) y es más frecuente en las personas mayores, con una edad promedio de presentación de 63 años (82). Los resultados de una revisión sistemática hallan una ratio varón / mujer de 1,96/1 (82). Los estudios observacionales identifican también como factores de riesgo la raza blanca y el nivel socioeconómico alto (83).

Los pacientes con esófago de *Barrett* presentan mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, aunque éste, en términos absolutos, es muy bajo (1 por 1.000) (67;79;82). Los resultados de una revisión sistemática sobre quimioprevención señalan que el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) podrían ser eficaces en la prevención de este cáncer (84).

Diversas revisiones a partir de estudios no aleatorizados encuentran que los programas de vigilancia de *Barrett* (cribado con endoscopia) no son efectivos

(79;82;85). A pesar de que las neoplasias identificadas a través de una vigilancia intensiva se diagnostiquen en etapas más tempranas, la vigilancia generalmente fracasa (85). Los estudios de coste-efectividad y los diferentes modelos de coste-utilidad observan que es probable que la vigilancia produzca más daños que beneficios, sea muy costosa y confiera una menor calidad de vida (79;82).

Los pacientes con esófago de *Barrett* deberían estar informados de las implicaciones de este diagnóstico y conocer los posibles beneficios de la detección precoz, la baja probabilidad que tienen de desarrollar un cáncer, la escasa efectividad de la endoscopia y el riesgo de morbilidad física y psicológica que comportaría la vigilancia (79).

- Adenocarcinoma de esófago:

En las últimas décadas la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado considerablemente, aunque las tasas siguen siendo muy bajas (86). Hasta hace poco la incidencia del adenocarcinoma se encontraba por debajo de la del carcinoma escamoso, pero datos recientes de algunos países observan que el adenocarcinoma ha sobrepasado a la incidencia del carcinoma escamoso (67). La supervivencia de adenocarcinoma se sitúa alrededor del 10%(86).

La incidencia aumenta con la edad y la edad media en el momento del diagnóstico son los 60 años (86). Según datos de una revisión sistemática en los países europeos la ratio varón/ mujer es de 3,5/1 mientras que en EEUU es de 5,7/1 (82). Esta ratio en todos los estudios se muestra superior a la descrita para el esófago de *Barrett* y guarda relación con la distribución geográfica de los factores de riesgo y con el papel que éstos tienen en la progresión de la enfermedad (82).

Los factores de riesgo más importantes del adenocarcinoma de esófago son la obesidad, la ERGE crónica y el esófago de *Barrett* (38;86). La evidencia disponible indica una asociación inversa entre la infección por *H. pylori* y el riesgo de adenocarcinoma de esófago (86). Además el alcohol y el tabaco son factores de riesgo asociados al carcinoma de células escamosas, pero no al adenocarcinoma de esófago (86).

Los programas de vigilancia de las personas con reflujo y de las personas obesas, al igual que las personas con esófago de *Barrett*, no parecen estar justificados actualmente (79;86). Estos programas consumen muchos recursos sanitarios, pues la

prevalencia de la obesidad y el reflujo es elevada y la incidencia del adenocarcinoma de esófago muy baja, y los resultados de los tratamientos presentan tasas de supervivencia muy bajas. Sería necesario poder identificar los subgrupos de personas con un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma que se podrían beneficiar en mayor medida de los programas de vigilancia.

V DIAGNÓSTICO DE LA ERGE

Las herramientas más utilizadas en el diagnóstico de la ERGE son la valoración de los síntomas del reflujo a partir de una historia clínica detallada, el ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones, la endoscopia y la phmetría esofágica. Las diversas pruebas que permiten confirmar la ERGE son agresivas, caras y no siempre reproducibles.

A. VALOR DE LOS SÍNTOMAS

La pirosis y la regurgitación son los síntomas característicos de la ERGE en su forma clínica típica (síndrome por reflujo típico) y basándose en ellos se puede establecer el diagnóstico clínico de ERGE e iniciar el tratamiento sin necesidad de realizar otras pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico (21;67;87).

Sin embargo, la ausencia de un patrón de referencia como medida de comparación (prueba diagnóstica definitiva) no permite conocer con certeza la validez diagnóstica de los síntomas de la ERGE (21;88-90). Cuando los pacientes presentan pirosis o éste es el síntoma predominante, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de ERGE se calcula que son del 75-83% y el 55-63%, respectivamente (25).

En una revisión que incluyó siete estudios que utilizaron la endoscopia como prueba de referencia se estimó una sensibilidad inferior al 55%(IC 95%:5-68%) (24). La asociación de los síntomas de pirosis y regurgitación hace aumentar el valor diagnóstico de la ERGE a partir de los síntomas (25). Diversos estudios realizados en atención primaria han analizado la concordancia entre los síntomas (pirosis y regurgitación) y el diagnóstico por endoscopia. Los resultados muestran que los médicos diagnostican la ERGE a partir de los síntomas de manera bastante precisa (91;92). No obstante, se ha de tener en cuenta que el valor predictivo de la pirosis para el diagnóstico de la ERGE en atención primaria es más bajo, pues su prevalencia también es inferior (25).

Los pacientes con síndrome típico de reflujo pueden presentar dolor epigástrico (67) pero ello es un tema controvertido por su imbricación con la dispepsia. En la Conferencia de Roma II la dispepsia se definió como dolor o malestar en la mitad superior del abdomen y se excluyeron los síntomas de reflujo, lo que resolvía la posible confusión que pudiera existir entre la dispepsia y ERGE (93). No obstante, se dispone de estudios que sugieren que algunos pacientes con dispepsia que responden al tratamiento antisecretor en la pHmetría muestran exposición al ácido del esófago (67).

Dos estudios controlados aleatorizados con pacientes con ERGE no erosiva y con dolor epigástrico asociado a la pirosis hallan que el 62% de los pacientes el tratamiento antisecretor resuelve ambos síntomas y que existe una importante correlación entre la curación de ambos (67). Asimismo, otros estudios realizados en el Reino Unido, Canadá, EE.UU. y Dinamarca, en pacientes que consultan por dispepsia en atención primaria, encuentran que la pirosis, e incluso la regurgitación, pueden ser síntomas de dispepsia, aunque se desconoce en qué proporción los pacientes presentan estos síntomas de forma simultánea (25).

En la Conferencia de Roma III se ha incluido como síntoma de dispepsia el ardor epigástrico y se ha realizado una clara diferenciación con el ardor retroesternal (94). El síndrome típico por reflujo también se asocia con frecuencia a trastornos del sueño y los diferentes estudios disponibles encuentran una prevalencia de alrededor del 25% (67).

La descripción de los términos pirosis y regurgitación se ve influida por las dificultades de traducción, interpretación y comprensión de los diferentes términos en las diversas lenguas y culturas (69). En general, estos síntomas son interpretados por los pacientes de forma poco precisa, pero si se realiza una correcta entrevista clínica y si se describen los síntomas, aumenta la capacidad discriminativa de la anamnesis (25). Para mejorar la capacidad diagnóstica de los síntomas de la ERGE se diseñaron y se han probado diversos cuestionarios autoadministrados. Sin embargo, tal como señala una revisión sistemática, algunos de los más utilizados como el “Patient Questionnaire” (95) y el “Questionnaire for Gastroesophageal Reflux Disease”(96) o son poco específicos o contienen demasiadas preguntas (97).

B. ENSAYO TERAPÉUTICO CON IBPs

La respuesta terapéutica a los IBPs se utiliza para validar el diagnóstico de sospecha de ERGE, pues se trata de una prueba más simple y mejor tolerada que la endoscopia y la monitorización del pH (21;24;87). No obstante, es una prueba que no establece o excluye de forma concluyente el diagnóstico de ERGE (98).

Según los resultados de una revisión sistemática, la sensibilidad del ensayo terapéutico cuando el patrón de referencia es la exposición ácida en la pHmetría de 24 h es aceptable (78% IC 95%:66-86), pero la especificidad es muy baja (54% IC 95%:44-65) (24;98). Cuando el patrón de referencia es la endoscopia, la sensibilidad y la especificidad se calcula que son del 68 (IC 95%:56-79) y el 46% (IC 95%:34-59), respectivamente (98). Según esta revisión las estimaciones de sensibilidad y especificidad no varían cuando el análisis se restringe a los estudios que han utilizado dosis de IBPs superiores a la estándar o cuando los estudios se agrupan en rangos de tiempo de duración del tratamiento (98). Dos revisiones evaluaron el ensayo terapéutico con IBPs en pacientes con dolor torácico por reflujo tomando como patrón de referencia la pHmetría de 24 h y/o la endoscopia (99;100). Los resultados muestran una sensibilidad y especificidad de la prueba con IBP del 80% (IC 95%:71-86) y del 74% (IC 95%:71-86), respectivamente, comparando con el 19% (IC 95%:12-29) y el 77% (IC 95%: 62.87) en el grupo placebo (99).

El ensayo terapéutico con IBPs permite identificar a los pacientes con diversos trastornos relacionados con el ácido y puede tener validez suficiente para manejar estos trastornos de forma correcta, tanto desde un punto de vista clínico como económico (101).

C. ENDOSCOPIA

La endoscopia permite visualizar directamente la mucosa del esófago y evaluar la presencia de esofagitis (87) y aunque es una prueba muy específica (superior al 90%) su sensibilidad en el diagnóstico de ERGE es muy baja (40-60%).

Se calcula alrededor del 30-70% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no presenta ninguna lesión en el momento en el que se realiza la endoscopia (21).

Asimismo, tampoco existe una buena correlación entre la intensidad o frecuencia de los síntomas de ERGE y la gravedad de las lesiones endoscópicas (24;33). La

presencia o ausencia de esofagitis en muy pocos casos determina el manejo inicial de la ERGE. La esofagitis de grados superiores es más difícil de curar, pero una vez que lo está la remisión se mantiene (102;103).

La principal ventaja de confirmar si un paciente tiene (o ha tenido) una esofagitis es confirmar el diagnóstico de ERGE antes del tratamiento quirúrgico (87).

Una revisión sistemática estima unas tasas anuales de progresión de ERGE no erosivas a esofagitis del 0 al 30% (104). Debido a estas bajas tasas de progresión de la enfermedad y la baja probabilidad de desarrollar complicaciones esofágicas la endoscopia no debe realizarse de manera sistemática a todos los pacientes con síntomas típicos de ERGE (21;24;87;105;106).

La endoscopia es la técnica de elección para evaluar cualquier sospecha de complicación de ERGE como estenosis, esófago de *Barrett* o adenocarcinoma de esófago y cuando se presentan signos y/o síntomas de alarma que la justifiquen (24;25;87;105;106).

Una clasificación exacta de las lesiones esofágicas mejora la utilidad de la endoscopia (106). Actualmente la clasificación de *los Ángeles* es el método más aceptado para establecer el grado de las lesiones de la mucosa del esófago distal y clasificar la gravedad de la esofagitis (107) (Anexo 5). Durante muchos años, la clasificación más utilizada para valorar la gravedad ha sido la de *Savary y Miller* (108).

La pertinencia de realizar una endoscopia en los pacientes con dispepsia viene determinada por la edad, aunque no todos están de acuerdo con el punto de corte de la edad (20). La American Association of Gastroenterology (AGA) encomienda la endoscopia en los pacientes con dispepsia a partir de los 45 años (105) y el Canadian Dispepsia Working Group a partir de los 50 años (92). Por otro lado, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) (109) y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (110) no consideran la edad como criterio predictivo de riesgo en los pacientes con dispepsia. En la guía española de práctica clínica sobre el manejo de la dispepsia el punto de corte se situó en los 55 años (111).

La biopsia de la mucosa esofágica en el momento de practicar endoscopia se debe de llevar a cabo ante la sospecha diagnóstica del esófago de *Barrett* y en la detección de la displasia, pero no está justificada para confirmar una ERGE cuando a partir de la endoscopia se identifica las lesiones típicas de esofagitis (21).

D. PHMETRÍA EN LA ERGE

La phmetría esofágica ambulatoria de 24 horas (24 H) es el método más adecuado para determinar la exposición ácida del esófago y establecer si los síntomas están relacionados con el reflujo gastroesofágico (112). Sin embargo, la phmetría presenta limitaciones como prueba diagnóstica, pues aunque posee una elevada especificidad (>90%), la sensibilidad se estima alrededor del 61-64% (113). Asimismo, algunos estudios de reproducibilidad de la prueba revelan importantes discrepancias entre las mediciones (113). El análisis de la correlación de los episodios de reflujo ácido con la aparición de los síntomas añade valor diagnóstico a la phmetría (106). De manera convencional, un descenso del pH esofágico por debajo de 4 indica reflujo ácido. Si el objetivo de la phmetría es evaluar la exposición del ácido, el estudio debe realizarse tras la retirada de los IBPs. Sin embargo, cuando el objetivo es investigar la causa de la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con IBPs, se debería mantener la administración del fármaco y registrar el pH gástrico y esofágico.

En general, la phmetría no está indicada cuando el diagnóstico de ERGE se puede realizar a través de los síntomas típicos, ni en los pacientes con esofagitis diagnosticada por endoscopia (21;24;87;113).

Las indicaciones aceptadas de phmetría son : 1) pacientes con síntomas indicativos de reflujo gastroesofágico que no responden al tratamiento empírico con IBPs y sin esofagitis; 2) pacientes con síntomas indicativos de reflujo gastroesofágico sin esofagitis o con una respuesta insatisfactoria a los IBPs en dosis elevadas en los que se contempla la cirugía antirreflujo; 3) pacientes con síntomas extraesofágicos que no responden a los IBPs; 4) pacientes en los que a pesar de la cirugía persisten los síntomas de reflujo gastroesofágico (21;24;87;113).

OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- Radiología con contraste

La sensibilidad (26%) y especificidad (50%) del esofagograma con bario son muy bajas respecto a la endoscopia y en la actualidad no se consideran una prueba diagnóstica de la ERGE (87).

- Prueba de Bernstein

Es una prueba que reproduce los síntomas de reflujo mediante la perfusión de una solución de ácido en el esófago. En la actualidad no se considera útil para realizar el diagnóstico de ERGE con síntomas típicos.

- Manometría esofágica

La valoración manométrica de la función esofágica no se emplea de forma sistemática, ya que los posibles hallazgos (disfunción del EEI) no ayudan en el diagnóstico de la ERGE y en la mayoría de los pacientes no contribuyen a las decisiones sobre el manejo (113). Sin embargo, esta prueba permite la localización del esfínter esofágico inferior y la correcta colocación del electrodo de la phmetría en los pacientes que requieren estudios de monitorización ambulatoria (113).

- Impedanciometría

La Impedanciometría consiste en medir la resistencia eléctrica entre dos electrodos, de modo que cuando entre éstos pasa aire su valor es alto y cuando existe líquido, es muy bajo. Por tanto, registra el tránsito de cualquier contenido entre dos puntos, en cualquiera de los dos sentidos y con independencia del pH.

En su aplicación a la ERGE sirve para medir el tránsito retrógrado gastroesofágico mediante la colocación de una sonda nasoesofágica que dispone de varios sensores de Impedanciometría. Esta prueba se puede asociar con el registro simultáneo del pH esofágico, pudiendo así detectar los episodios de reflujo e identificar los que son ácidos y no ácidos (114).

La Impedanciometría ha demostrado ser más sensible que la manometría esofágica y la pHmetría para la detección de episodios de reflujo y ha mostrado su utilidad en la valoración del reflujo no ácido y débilmente ácido (114).

VI. ERGE Y CALIDAD DE VIDA

La ERGE tiene mayor impacto en la calidad de vida que otras enfermedades crónicas (115). En la definición de ERGE de Montreal, el grado de las molestias causadas por los síntomas es la clave del diagnóstico. Así pues, una pregunta importante es: “¿cuándo se vuelven molestos los síntomas?” La respuesta es: “Cuando afectan negativamente al bienestar del paciente (19)”. Este punto puede alcanzarse cuando el paciente presenta síntomas leves 2 ó más días a la semana, o síntomas moderados/intensos más de 1 día a la semana.

La pirosis afecta a muchos aspectos de la vida diaria de los adultos con ERGE. Una encuesta realizada por la National Heartburn Alliance en el año 2000 reveló que, de 130.000 pacientes con enfermedad por reflujo, el 95% había tenido pirosis durante más de 1 año y más de la mitad durante más de 5 años. Casi el 75% había notado pirosis al menos dos veces al mes y prácticamente todos presentaban pirosis al menos una vez al mes (116).

Según el estudio de *Liker y colaboradores*, la pirosis limitaba considerablemente las actividades cotidianas y la productividad; el 80% de los pacientes refería una reducción del placer de comer, el 60% efectos en el sueño y el 40% dificultad para concentrarse en el trabajo. Además, la pirosis interfería en una amplia variedad de otras actividades, desde el ejercicio, los viajes, la jardinería y el juego con los niños hasta las relaciones sexuales (116).

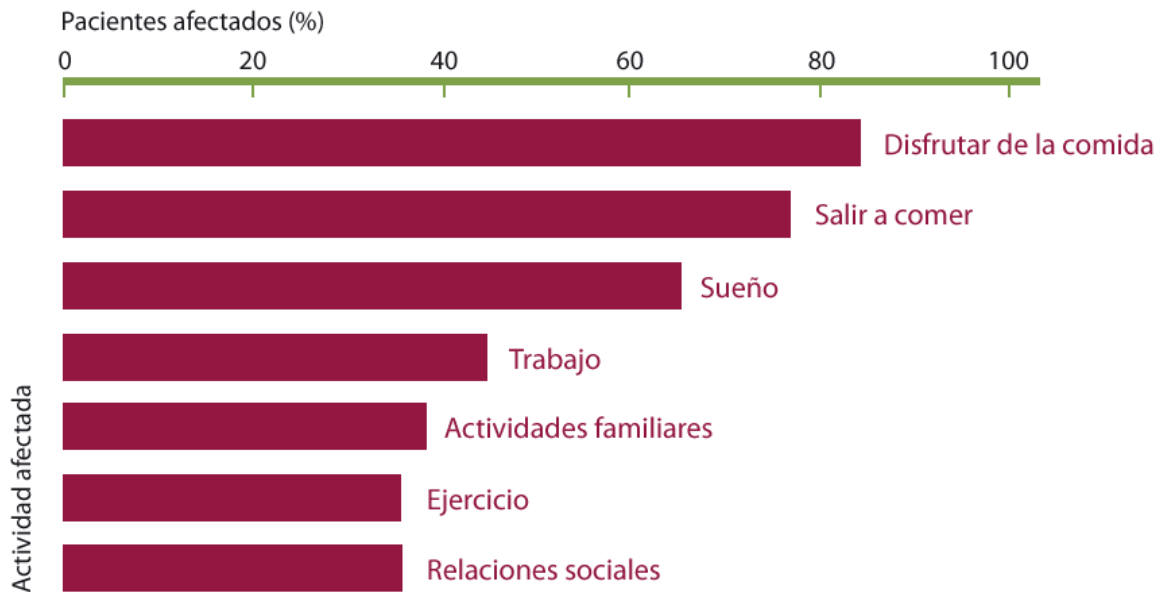


FIGURA 1: Actividades afectadas en pacientes con pirosis.

Los pacientes con ERGE sufren un empeoramiento en su calidad de vida relacionada con la salud, que está en relación con la severidad de sus síntomas, no de la presencia o no de esofagitis.

Según el estudio de *Smouth* (117) en pacientes con ERGE con o sin esofagitis muestra que el bienestar psicológico percibido por el paciente (índice PGWB) decrece progresivamente a medida que los síntomas se hacen más severos, independientemente de si la esofagitis estaba o no presente. Incluso los síntomas leves producen un deterioro de la calidad de vida, comparado con la población general.

Otro estudio de *Wiklund* (118) de 1476 adultos elegidos al azar en Malmoe, Suecia, muestra también una relación evidente entre la intensidad de los síntomas de la ERGE y el deterioro del bienestar general.

Al aumentar la intensidad de los síntomas de pirosis (medidos con la Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales o GSRS), disminuía el bienestar (medido con el índice PGWB). Los síntomas al menos leves de pirosis (es decir, con puntuación en GSRS de 3 o superior) se asociaban a una reducción del bienestar clínicamente significativa, definida como una puntuación en PGWB inferior a 98 (118).

En un estudio de prevalencia de síntomas de ERGE en población española (119), se invitó a los 335 pacientes diagnosticados de ERGE a que completaran dos cuestionarios de Calidad de Vida, uno genérico (SF 36 Health Survey) y otro específico de reflujo y dispepsia (QoLRAD). El 64% referían síntomas leves, el 32% moderados y

el 4% severos. Las puntuaciones SF 36 fueron inferiores respecto a la población general española en todos los dominios. Las mayores diferencias afectaron al dolor corporal, la salud general, la función general y al factor físico. La peor puntuación del QoLRAD fue en el dominio de problemas de la ingesta (comida/bebida).

La ERGE no sólo reduce la calidad de vida del paciente, sino que también repercute en la sociedad en su conjunto al disminuir la asistencia al trabajo y la productividad laboral. En un estudio sueco (120) se pidió a 136 trabajadores que consultaban a un médico por pirosis que rellenaran un cuestionario sobre los efectos de sus síntomas en la vida diaria. Las respuestas revelaron que:

- faltaban al trabajo una media de 2,5 horas a la semana, y la duración media de la baja laboral se correlacionaba con la intensidad de la pirosis, desde 0,4 horas a la semana en los pacientes con pirosis leve a 7,0 horas a la semana en los enfermos con pirosis intensa
- la productividad en el trabajo se había reducido en promedio en el 23% (intervalo: 16%–32%)
- la productividad en las actividades cotidianas se había reducido un 30% (intervalo: 19%–48%).

Los puntos de corte arbitrarios para definir la frecuencia y la duración de los síntomas que puedan considerarse molestos son de escasa utilidad en clínica. Por tanto, en la definición de ERGE de Montreal se recomienda que el paciente determine si sus síntomas de reflujo son molestos o no (19).

Utilizando este planteamiento diagnóstico, habrá que indicar al paciente que describa hasta qué punto los síntomas de la ERGE afectan a sus actividades cotidianas.

VII. ASPECTOS GENERALES DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.

A. CONCEPTO Y GENERALIDADES.

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno funcional gastrointestinal más frecuente, definido clínicamente por la asociación de dolor o disconfort abdominal asociado a cambios en el ritmo intestinal o hábito deposicional (en número o consistencia) sin causa orgánica que lo justifique (121;122). A pesar de su naturaleza benigna, su alta prevalencia y cronicidad hacen que sea un motivo de consulta frecuente, tanto en Atención Primaria como en Especializada, estimándose que origina el 16-25% de las visitas al gastroenterólogo (123). No es un problema de salud grave, pero sí importante, dado que el impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados puede ser considerable, y que origina costes directos e indirectos nada desdeñables (elevado consumo de recursos sanitarios y disminución de la productividad por absentismo laboral) (124-126).

Su patogenia y sustrato fisiopatológico no se encuentran plenamente establecidos, aunque los resultados de diversos estudios han implicado a alteraciones de la motilidad intestinal, alteraciones psicosociales y mecanismos de hipersensibilidad visceral y postinfecciosos (127). Cada vez son más los indicios de fenómenos microinflamatorios en el SII. Se ha descrito un aumento de linfocitos intraepiteliales y de los mastocitos del colon de los pacientes con SII (128). Se especula que esta microinflamación podría ser el origen de la hipersensibilidad de las terminales nerviosas de la pared intestinal que contribuyen a inducir o perpetuar los síntomas (129).

Con frecuencia se asocia a otros trastornos funcionales gastrointestinales u otras enfermedades, lo que añadido a la falta de pruebas diagnósticas específicas, ha hecho que a lo largo del tiempo se hayan desarrollado unos criterios clínicos protocolizados que nos permiten establecer un diagnóstico positivo sin necesidad de exploraciones complementarias (123;130).

Las manifestaciones clínicas del SII son muy variadas y heterogéneas y pueden producirse diversas asociaciones de los distintos síntomas (128). El espectro de gravedad es muy diverso, desde pacientes con molestias muy leves hasta otros con síntomas incapacitantes. En uno de los trabajos de *Drossman y Thompson* (129) consideraban que un 70% aproximadamente de los casos eran leves; un 25% moderados y un 5% eran graves. Sin embargo en estudios posteriores así como la experiencia

clínica ha demostrado que existen más casos graves y que la importancia del SII ha sido subestimada.

B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Al intentar simplificar y protocolizar el diagnóstico de SII, los síntomas y signos principales se fueron agrupando para definir unos criterios clínicos. Así, a lo largo de los años se han llevado a cabo varios intentos para alcanzar dicha meta.

El primer intento corresponde a Manning y *colaboradores*, quienes establecieron en 1978 una serie de 6 síntomas como criterios diagnósticos del SII: el dolor se alivia con la deposición, deposiciones blandas en relación con el dolor, un aumento de la frecuencia deposicional que coincide con aparición de dolor, distensión abdominal, presencia de moco en las heces y sensación de evacuación incompleta (Tabla 1). En estudios posteriores se observó que de los seis criterios los tres primeros tienen mayor valor predictivo, mientras que los tres últimos son de menor utilidad (131). Hay que destacar que los criterios de *Manning* sólo consideraban la diarrea asociada al SII, sin tener en cuenta un posible estreñimiento.

Posteriormente, en 1989, mediante un proceso de consenso entre expertos reunidos en Roma, alentados por el enorme interés suscitado por el SII y otros trastornos funcionales, expertos como *Aldo Torsoli, Doug Drossman, Grant Thompsosn, Ken Heaton, Gerhard Dotteval y Wolfgang Kruis* entre otros, establecieron los llamados criterios de Roma I, más precisos que los anteriores (128) (Tabla 1).

En 1999, nuevamente por consenso y en la misma ciudad se establecieron los criterios de Roma II. Dichos criterios definen subtipos de SII atendiendo a la frecuencia y forma de las deposiciones y otros síntomas como esfuerzo o urgencia defecatoria, sensación de evacuación incompleta o de distensión abdominal y presencia de moco en las deposiciones (132). Por las diferentes asociaciones de estos otros síntomas, se definieron los subtipos de SII con predominio de diarrea (SII-D), SII con predominio de estreñimiento (SII-E) y SII alternante (SII-A) cuando no se adecuaba a ninguna de las combinaciones anteriores (Tabla 1).

Finalmente en 2006, viendo que estos criterios tampoco resultaron ser óptimos, pues había pacientes con heces duras y frecuentes y otros con heces líquidas e infrecuentes, se modificaron los criterios de Roma II para convertirlos en los criterios de Roma III (133). Los cambios principales han sido en el tiempo de evolución necesario

para establecer el diagnóstico (actualmente es necesario que los síntomas hayan aparecido al menos 6 meses antes y estén activos durante tres meses lo que los hace menos restrictivos) y en los subtipos de tal forma que la diarrea, el estreñimiento y el tipo mixto se determina fundamentalmente por la consistencia de las heces. Así los subtipos actualmente aceptados: SII con diarrea, SII con estreñimiento, SII mixto (SII-M) y SII sin clasificar o inclasificado (SII-I). (Tabla 1). Según esta clasificación se define SII con diarrea cuando el paciente presenta heces líquidas o sueltas en $\geq 25\%$ de las ocasiones y duras en menos del 25% de los casos; en el SII con estreñimiento se invierten los términos. El SII mixto se define por la existencia de heces duras y grumosas en $\geq 25\%$ de las ocasiones y heces sueltas o líquidas también en $\geq 25\%$ de las veces. Cuando el paciente no refiere heces anormales en un porcentaje suficiente de los casos para encajarlo en alguno de estos tipos, se habla de SII sin clasificar (SII-I). Hay que señalar que según esta clasificación el SII alternante se define por cambios en el ritmo intestinal a lo largo de semanas o meses, mientras que los cambios producidos en periodos de tiempo más cortos, horas o días, definen al SII mixto (etiquetado como SII alternante según los criterios de Roma II).

Tabla 1: Criterios diagnósticos del SII

<u>Maining</u> > 2 de los siguientes:	<u>Roma I</u> Síntomas continuos o recurrentes durante ≥ 12 semanas:	<u>Roma II</u> Síntomas continuos o recurrentes durante ≥ 12 semanas en el último año	<u>Roma III</u> Síntomas continuos o recurrentes durante ≥ 12 semanas en los últimos 6 meses
✓ Dolor abdominal que mejora con la deposición	Dolor abdominal que mejora con la deposición o se asocia a un cambio en la frecuencia o consistencia de las heces y/o ≥ 2 de los siguientes síntomas al menos en una cuarta parte de las ocasiones:	Malestar o dolor abdominal junto a ≥ 2 de los siguientes síntomas:	Dolor abdominal o disconfort al menos 3 días al mes asociado a ≥ 2 de los siguientes síntomas:
✓ Deposiciones blandas en relación con el dolor	✓ Alteración en la frecuencia deposicional	✓ Mejoría con la deposición	✓ Mejoría con la deposición
✓ > número de deposiciones en relación con el dolor	✓ Alteración en la consistencia de las heces	✓ Asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones	✓ Asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones
✓ Distensión abdominal	✓ Alteraciones en la deposición (esfuerzo, urgencia, sensación de evacuación incompleta)	✓ Asociado a un cambio en la consistencia de las deposiciones	✓ Asociado a un cambio en la consistencia de las deposiciones
✓ Presencia de moco en las heces	✓ Moco en las heces		
✓ Sensación de evacuación incompleta	✓ Hinchazón o distensión abdominal		

C. HISTORIA NATURAL Y EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno crónico, con sintomatología recurrente durante periodos. La mayoría de los pacientes sufren sus síntomas durante años. Afecta la calidad de vida de los pacientes tanto a nivel físico, psíquico y social. Supone un importante gasto de recursos sanitarios tanto directos como indirectos (124;125;130).

El SII es el trastorno funcional gastrointestinal más frecuente, y además el más frecuente en la consulta médica. Es la principal patología digestiva por la que se consulta al médico de Atención Primaria, se derivan al especialista más de una cuarta parte de estos pacientes y se estima que supone más del 25% de sus consultas (122).

El SII es un trastorno muy prevalente con variaciones en los estudios publicados realizados en diferentes países, sin diferencias comprobadas según las razas, y que obedecen principalmente a los criterios diagnósticos empleados y a la muestra de población estudiada (125). Uno de los primeros estudios realizado en Estados Unidos, *Talley y colaboradores* comprobaron una prevalencia de 12,8% aplicando los criterios de *Manning* a una muestra de 835 personas (123). Años después, *Saito y colaboradores* pudieron objetivar prevalencias menores según se aplicaran criterios cada vez más restrictivos: de una prevalencia de 27,6% atendiendo a los criterios de Roma I se pasó a otra de 5,1% según los criterios de Roma II (130).

Los estudios realizados en Europa obtienen resultados similares, y confirman igualmente descensos en la prevalencia estimada según los criterios empleados. En nuestro país, el primer estudio realizado sobre población general, se llevó a cabo por *Caballero y colaboradores* que determinaron una prevalencia de 13,6% (criterios de *Roma I*) en una muestra de 264 pacientes que también referían síntomas dispépticos (124). Posteriormente el grupo del centro médico Teknon en Barcelona, publicaron un estudio aleatorizado y estratificado de la población general según sexo, edad, estatus social y lugar de residencia. Realizaron 2000 encuestas directas a personas de la población general recogiendo datos sobre sintomatología digestiva y se les aplicaron los diferentes criterios conocidos. De esta manera *Mearin y colaboradores* demostraron prevalencias de 10,3% (*Manning*), 12,1% (*Roma I*) y 3,3% (*Roma II*) (125).

Cuando comparamos los distintos criterios diagnósticos, los de *Roma II* son los más restrictivos en el diagnóstico del SII que los utilizados previamente, de forma que dos tercios de los pacientes diagnosticados de SII con los criterios de *Roma I* no reunían

síntomas suficientes para ser diagnosticados mediante los criterios *Roma II* diez años más tarde (125).

Aún no hay datos sobre cuál es la prevalencia del SII de acuerdo con los nuevos criterios de *Roma III* aunque, dado que son menos restrictivos que los de *Roma II*, es de suponer que las cifras se acercarán más a las obtenidas previamente por *Roma I*

Estudios de incidencia hay muchos menos; ésta se ha estimado a partir de estudios de prevalencia y realizando un seguimiento posterior en población general, identificando a los sujetos inicialmente asintomáticos y que desarrollaron síntomas al cabo de un tiempo. Empleando este método, y con un periodo de seguimiento de 5 años, autores daneses estimaron una incidencia para el SII de 1,2 a 2,4/1000 habitantes/año (mayor en mujeres) (127).

En la mayoría de las series publicadas, con independencia de los criterios diagnósticos empleados, el SII es más frecuente en mujeres. La mayoría de los autores coinciden en que este trastorno tiene una prevalencia dos veces mayor en mujeres, que puede pasar a ser cuatro veces mayor si nos centramos en los pacientes que buscan atención médica (125).

En cuanto a la edad hay datos discordantes sobre si el SII aumenta o disminuye con los años. Se presenta en la mayoría de los casos a una edad temprana, en más del 50% de los pacientes, los síntomas aparecen antes de los 35 años (134). Según los datos publicados el SII predomina en la tercera y cuarta décadas de la vida, e interpretando globalmente los datos derivados de análisis específicos en grupos de mayor edad (65-93 años), veremos que en ellos, el SII es menos prevalente que en la población general (135).

La raza puede influir en la aparición del SII, bien por la carga genética o por hábitos de vida. Se han realizado varios estudios para determinar si hay diferencias en la prevalencia según la raza. Los resultados al respecto son variados y en general no se observan diferencias. En un estudio realizado en los beduinos de Israel que llevan una vida nómada, presentan una menor prevalencia éstos que viven en zonas rurales que los que viven en las ciudades, con una prevalencia en los primeros de 5,8% frente a un 9,4% (136).

VIII. FISIOPATOLOGÍA DEL SII

Se entiende el SII como un trastorno funcional cuya causa concreta se desconoce, aunque actualmente se aboga por un modelo conceptual “biopsicosocial” en el que se integran y modulan diferentes elementos para explicar los síntomas del paciente, así como las repercusiones que el trastorno tiene a nivel personal, médico y social (factores predisponentes y factores psicosociales y fisiopatológicos) (137).

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de los síntomas característicos del SII acontecen en pacientes afectos y también en población control sana. En este último caso, los síntomas pueden aparecer como respuesta a una alteración transitoria en el funcionamiento normal del tracto digestivo producido por transgresiones dietéticas (incremento en el consumo de grasas o alcohol), cambios en el estilo de vida (viajes o actividad física extraordinaria), infecciones o estrés psicológico. Un ejemplo sería el estudio realizado por *Drossman y colaboradores* entre estudiantes y empleados de hospital, en el que un 71% reconocía que el estrés modificaba su ritmo intestinal y un 54% que les ocasionaba molestia o dolor abdominal (138).

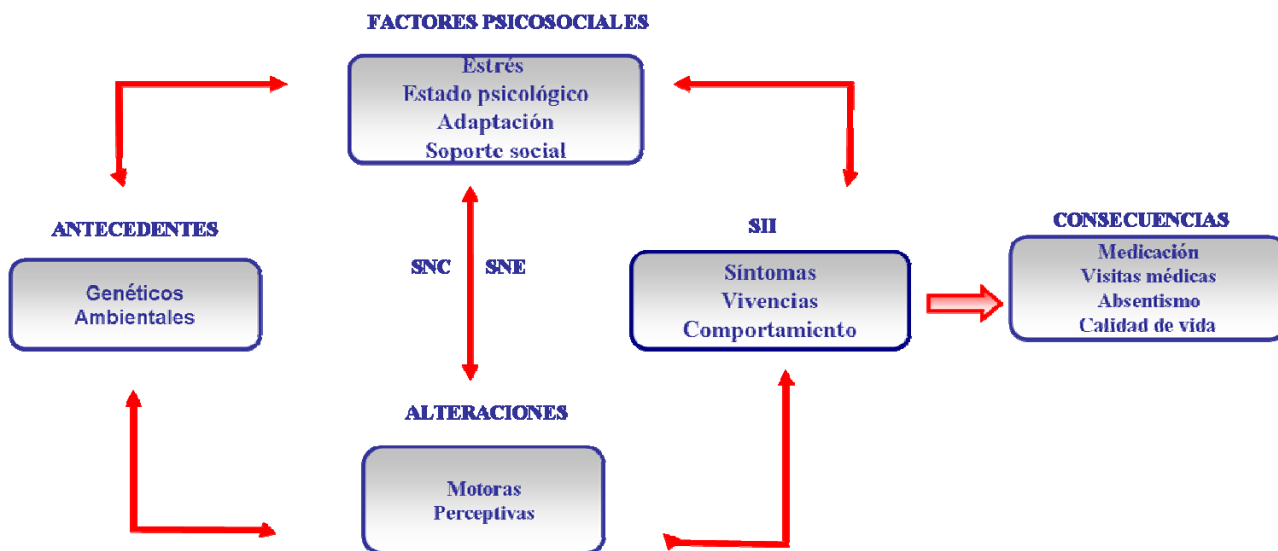


Figura 2: Modelo conceptual biopsicosocial de la fisiopatología del SII. Modificado de: *Drossman DA* (137).

La figura 2 esquematiza el modelo mencionado, y la forma en la que los diversos elementos condicionan el desarrollo de SII. Acontecimientos vitales tempranos influyen en las experiencias psicosociales y el funcionamiento fisiológico posteriores, así como en la susceptibilidad para desarrollar este trastorno.

Como factores patogénicos quedan reflejados en este esquema factores ambientales, genéticos y psicosociales, así como alteraciones de la motilidad intestinal y de la sensibilidad visceral. El extraordinario interés que el SII suscita en la comunidad científica, ha hecho que proliferen las investigaciones sobre los mecanismos subyacentes, y otros elementos deberían ser añadidos: postinfecciosos o inflamación microscópica (139). Sin embargo, todos estos estudios presentan una heterogeneidad considerable, de calidad y diseño, por lo que puede ser complicado disponer de información concluyente.

A. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES:

La observación de una mayor prevalencia de los trastornos funcionales digestivos en determinadas familias hizo pensar en la posibilidad de una predisposición genética (140). En estudios realizados en gemelos se ha observado que la probabilidad de que ambos tengan SII es doble entre gemelos univitelinos que bivitelinos. Y entre gemelos bivitelinos, la probabilidad de tener SII es mayor si son los progenitores quienes lo tienen que si es el otro gemelo (141).

Esta agregación familiar parece más una traducción de la influencia de factores ambientales y de las interacciones en el comportamiento padres-hijos. Probablemente el papel de los factores genéticos sea mínimo, aunque tratándose de un trastorno tan heterogéneo, harían falta muchos más estudios. Y ya se han propuesto varios genes candidatos y se han analizado sus polimorfismos (IL-10, TNF alfa, receptor alfa-adrenérgico y transportador de la serotonina), aunque con resultados poco consistentes (142).

B. ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL:

Clásicamente se ha considerado que las alteraciones de la motilidad gastrointestinal, sobre todo la colónica, eran el principal factor fisiopatológico del SII. De hecho, los términos empleados eran “colon espástico” o “colon irritable”.

Observaciones y estudios posteriores han arrojado resultados poco reproducibles e incluso discordantes, sin haberse podido identificar un patrón motor predominante o característico del SII. Las diferencias entre estos pacientes y los controles sanos, son más cuantitativas que cualitativas, y además, estas alteraciones motoras no se correlacionan bien con los síntomas percibidos (143;144).

Se ha demostrado que en el íleon, colon y recto, los pacientes con SII presentan una respuesta exagerada a estímulos como determinadas comidas, estrés, distensión con balón, administración intravenosa de colecistoquinina o factor liberador de corticotrofina y perfusión colónica de ácido ursodesoxicólico, sin objetivarse tal hiperreactividad en esófago e intestino delgado proximal (137;145).

Tampoco se ha alcanzado un consenso rotundo sobre el patrón motor responsable de la diarrea o el estreñimiento, aunque se ha visto que los pacientes con SII-D tienen un aumento de la motilidad colónica y un tránsito acelerado, y los pacientes con SII-E un descenso de la motilidad del colon y un tránsito enlentecido. El malestar y distensión abdominales podrían relacionarse con la retención de gas, incluso en cantidades mínimas, como se ha demostrado mediante técnicas de estudio de la dinámica del gas intestinal (137;144;146-148).

Una parcela de este capítulo que ha motivado múltiples estudios es la fisiología motora rectal, habiendo demostrado varios autores un descenso en la complianza rectal y/o un aumento del tono al realizar distensiones con balón, lo que se ha postulado como justificación al aumento de la sensibilidad visceral objetivada en estos pacientes (149-151).

C. HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

La falta de correlación franca entre los síntomas percibidos y las alteraciones de la motilidad hizo buscar otros posibles mecanismos fisiopatológicos implicados y creció el interés por las alteraciones de la sensibilidad visceral. La percepción en el tracto gastrointestinal procede de la estimulación de quimio y mecanorreceptores situados en la pared intestinal, realizándose la transmisión de señales a través de aferencias neuronales desde el cuerno dorsal de la médula espinal al cerebro.

Ritchie fue el primer autor que comunicó que los pacientes con SII referían dolor al realizar distensiones intracolónicas con balón a volúmenes y presiones más bajos que los sujetos sanos (152). Posteriormente, diversos estudios de distensión intraluminal,

han confirmado que los síntomas se desencadenan con grados de distensión significativamente menores que en los controles sanos, con participación del sistema nervioso central y periférico, habiéndose documentado no solo en el colon sino en todo el tracto digestivo. Luego, los pacientes con SII perciben con mayor intensidad los estímulos dolorosos que los sujetos sanos (hiperalgesia) y perciben como dolorosos estímulos que no lo son (alodinia). Un ejemplo sería percibir molestias con fenómenos totalmente fisiológicos como los movimientos intestinales en algunos pacientes con SII (9;153-157).

Este fenómeno de hipersensibilidad visceral no es específico del SII y se ha evidenciado también en sujetos con otros síndromes de dolor crónico (fibromialgia, dolor torácico de origen esofágico, angina con coronarias normales). Esta situación puede confirmar que no sólo está mediada por el sistema nervioso gastrointestinal local, sino que debe haber también una modulación central cerebral en la que se han involucrado posibles mediadores como serotonina, sustancia P, bradiquinina, taquiquininas y neurotrofinas (158;159).

Por otra parte, no todos los pacientes con SII presentan hiperalgesia visceral; sólo se ha comprobado en un grupo de pacientes, aquellos que buscan atención médica, lo que sugiere que determinados factores psicológicos pueden contribuir a la sensibilización de aferentes viscerales de alguna manera (160;161).

D. MECANISMOS INFLAMATORIOS Y POSTINFECCIOSOS:

La observación clínica de que un subgrupo de pacientes con SII desarrolla sus síntomas después de un episodio de gastroenteritis aguda, se ha confirmado posteriormente en diversos estudios epidemiológicos. Entre un 10 y un 30%, según las series, de las personas afectadas por un proceso de este tipo presentan posteriormente un SII. Un amplio estudio de cohortes realizado en nuestro medio estimó un RR de 11,9 [6,7-21; IC 95%] para desarrollar un SII en el año siguiente a la gastroenteritis aguda (162-167).

Estos estudios han permitido identificar factores de riesgo tales como: sexo femenino, edad joven, gravedad de la enfermedad inicial (fiebre o diarrea prolongadas, presencia de sangre en las deposiciones, pérdida de peso) y toxicidad de la bacteria implicada (riesgo 10 veces mayor en *Campylobacter* y *Shigella* que en *Salmonella*).

También la ansiedad y depresión se comportan como factores de riesgo, quedando por determinar el papel desempeñado por el estrés en este contexto, probablemente a través de la activación de células inflamatorias (168-171).

Los mecanismos que se han propuesto como responsables de esta situación son de naturaleza inflamatoria, fundamentalmente una inflamación mínima de la mucosa, no detectada en la endoscopia o histología convencional. Se ha comprobado que pacientes con gastroenteritis bacteriana y SII postinfeccioso presentan un aumento de la permeabilidad de la mucosa, lo que permite a las bacterias acceder a la lámina propia, perpetuando el proceso inflamatorio y dificultando su resolución. También se ha demostrado un aumento de las células inflamatorias (mastocitos, linfocitos T y macrófagos) en la mucosa yeyunal, ileal y colorrectal de pacientes con SII, lo que traduce una alteración de la función inmune intestinal. Cuando se activan, liberan mediadores de la inflamación (interleukinas, óxido nítrico, histamina o proteasas), que son capaces de afectar el funcionamiento de las terminaciones nerviosas, originando alteraciones en la motilidad y sensibilidad intestinales responsables de los síntomas (172-175).

E. FACTORES PSICOSOCIALES:

Determinados rasgos psicosociales pueden influir en la experiencia del SII pero no producen sus síntomas, aunque habría que matizar las observaciones hechas en este campo y que pueden agruparse en cuatro líneas generales:

El estrés psicológico puede exacerbar los síntomas gastrointestinales al afectar la actividad motora y la percepción visceral, situación referida por más de la mitad de los pacientes (176).

La comorbilidad psicológica y psiquiátrica es frecuente en pacientes con SII; son diagnósticos frecuentes los trastornos afectivos, la ansiedad, la somatización y la cancerofobia. Además, los pacientes con síndromes funcionales (síndrome de fatiga crónica, dispepsia funcional, etc.) presentan ansiedad y depresión con mayor frecuencia que los sujetos sanos o pacientes con cuadros similares con causa orgánica reconocida (177).

Los factores psicosociales afectan el estado de salud y el pronóstico clínico al influir sobre la experiencia de enfermedad. De forma negativa influyen acontecimientos

vitales estresantes, antecedentes de abuso físico o sexual, ansiedad y malos patrones de condicionamiento aprendidos durante la infancia (178;179).

Los factores psicosociales condicionan la búsqueda de atención médica, puesto que diferentes estudios han comprobado que la incidencia de trastornos psicológicos es similar en pacientes con SII que no consultan por sus síntomas y la población general (180).

El modo en el que todas estas observaciones confluyen para definir el papel de los factores psicosociales en la patogenia del SII, apunta al factor liberador de corticotropina, principal mediador de la respuesta al estrés, mediada a través de la integración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la rama simpática del sistema nervioso autónomo con el sistema inmune (181).

A modo de resumen de lo expuesto hasta ahora, la figura 2 esquematiza el modo en el que todos estos factores implicados se interconectan para generar los síntomas propios del SII; participan sistemas motores y sensoriales, rutas centrales y periféricas, así como acontecimientos físicos y psicosociales.

F. OTROS MECANISMOS:

En un trastorno multifactorial como es el SII, se han sugerido otros elementos que podrían mimetizar o exagerar los síntomas ya existentes. Serían precisos más estudios que demostraran si realmente desempeñan algún papel, factores como: alteraciones de la flora fecal habitual, malabsorción de carbohidratos y ácidos biliares, respuestas neurohumorales o neuroinmunes al estrés, altas concentraciones de ácidos grasos de cadena corta en las heces o incrementos en las concentraciones de las serín-proteasas intestinales (182).

IX. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SII:

A. SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

Las principales manifestaciones clínicas del SII han quedado expuestas al describir los criterios diagnósticos; el dolor o malestar abdominal y las alteraciones en el ritmo intestinal deben estar presentes para poder establecer un diagnóstico clínico positivo (133). El dolor suele ser cólico y de localización e intensidad variables,

generalmente en relación con la defecación, el ventoseo o la ingesta de determinados alimentos. En ocasiones el síntoma percibido no es lo suficientemente intenso, pero sí desagradable, y es descrito como malestar abdominal.

Las deposiciones pueden ser anormales por su frecuencia (menos de tres deposiciones a la semana o más de tres deposiciones al día) o forma (grumosas o duras y caprinas o semilíquidas-líquidas).

Se han mencionado otros síntomas que actualmente no constituyen un criterio exigido para el diagnóstico de SII, pero que en caso de estar presentes lo apoyan: hinchazón o distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta, urgencia defecatoria y emisión de moco con la deposición.

Los pacientes con SII también pueden presentar síntomas tales como pirosis o asociarse a otros trastornos funcionales como la dispepsia. Más tarde nos centraremos en la asociación de ERGE y SII.

B. SÍNTOMAS EXTRADIGESTIVOS:

Esta comprobado que los pacientes con SII generan más visitas al médico y, que incluso en la mitad de los casos, el motivo de la consulta es extradigestivo. Algunos autores, como *Whitehead y colaboradores* en una revisión sistemática, o *Vidlock* en un artículo de revisión, han identifican estos otros síntomas y estimado su prevalencia: cefalea (23-45%), dolor de espalda (27-88%), fatiga (36-63%), mialgia (29-36%), insomnio (30%), disminución de la libido (13-26%), dispareunia (9-42%), polaquiuria (21-61%), nicturia (53%), otros síntomas urinarios (50-60%), vértigo (11-27%), halitosis (16-65%), palpitaciones (13-44%), rigidez (27%) (147;183).

Igualmente se ha comprobado una asociación significativa con otros trastornos somáticos, como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica o patología de la articulación temporomandibular. Los pacientes con comorbilidad de este tipo, refieren síntomas más graves y peor calidad de vida que aquellos que sólo presentan los síntomas típicos de su SII (147;183). Se ha intentado establecer alguna relación fisiopatológica entre estas entidades, y parece que el denominador común serían los síntomas psicológicos y la reactividad al estrés.

El estrés se define como una amenaza aguda para la homeostasis del organismo, que puede ser real (estrés físico) o percibido (estrés psicológico). Si se ha demostrado que acontecimientos vitales significativos (estresantes psicosociales) predicen la

exacerbación de sus síntomas en pacientes con SII, y que individuos asintomáticos pueden desarrollar síntomas de SII tras una gastroenteritis aguda (estresante físico), sí que deben jugar un papel cierto. El estrés induce cambios en la modulación del dolor (hiperalgesia) y su procesamiento cognitivo conduce a los síntomas característicos de estos procesos (dolor o malestar) (184-186). En cualquier caso, los mecanismos implicados deben ser identificados y estudiados, siendo el estímulo responsable específico de cada trastorno.

C. SÍNTOMAS Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS:

Se ha comprobado que los pacientes con SII presentan una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos que la población control sana, fundamentalmente ansiedad, depresión e hipocondría. Se pensaba que esta situación sólo se confirmaba en centros médicos de segundo y tercer nivel, pero también se ha constatado en pacientes que no buscan atención médica, lo que hace pensar que la patología psiquiátrica modula esta búsqueda. Incluso se ofrecen cifras de prevalencia en la comunidad (18%), en la consulta del especialista (40-60%) y en centros de referencia (hasta 94% a lo largo de todo el seguimiento) (137;140;183).

En estudios realizados en hospitales terciarios, se comprueba que casi dos tercios de los pacientes con SII presentan un cuadro psiquiátrico, sobre todo depresión y ansiedad, sin olvidar el trastorno por somatización, que merece una mención especial.

Se caracteriza por multitud de síntomas médicos inexplicados y entre los criterios diagnósticos se incluyen diversos síntomas dolorosos, síntomas gastrointestinales, disfunción sexual y síntomas pseudoneurológicos. Existe una gran superposición entre el SII y el trastorno por somatización; los pacientes con SII que reúnen criterios diagnósticos de somatización, presentan mayor comorbilidad psiquiátrica, síntomas más graves y menor respuesta al tratamiento (187;188).

La efectividad de tratamientos como antidepresivos, ansiolíticos y psicoterapia, apoyan todavía más la implicación de factores psicológicos en la sintomatología del SII, que podría estar causada por una interpretación cerebral alterada de los síntomas gastrointestinales (183).

X. DIAGNÓSTICO DEL SII

Durante mucho tiempo se consideró que el diagnóstico de SII debía hacerse por exclusión, pero, como hemos mencionado previamente, en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo para elaborar unos criterios clínicos que nos permitan establecer el diagnóstico se forma positiva sin necesidad de exploraciones complementarias.

El miedo que subyace es la posibilidad de que pase inadvertida una enfermedad orgánica que origine síntomas similares, pero la realización de una multitud de pruebas conlleva un gasto económico ingente y molestias para el paciente, y no siempre están indicadas. Es preferible llegar al diagnóstico mediante la aplicación de los criterios descritos, y excluir otros procesos cuando esté indicado y de manera coste-efectiva (128).

El valor clínico de los criterios diagnósticos está determinado por su capacidad de discriminar entre una enfermedad funcional y una enfermedad orgánica. Los criterios de *Manning* demostraron inicialmente un valor predictivo positivo entre 65 y 75%, aunque la probabilidad diagnóstica se incrementaba al aumentar el número de criterios que cumplía un determinado paciente (131). El estudio diseñado para valorar la validez diagnóstica de los criterios de *Roma I* evidenció una sensibilidad del 63%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 98-100% (189). La aplicación de los criterios de *Roma II* en diferentes trabajos confirmó que son bastante más restrictivos, de manera que hasta en dos tercios de los pacientes diagnosticados de SII según los criterios anteriores, no se mantendría tal diagnóstico (125). Al realizar la validación de los nuevos criterios *Roma III*, se comprobó una sensibilidad del 70,7% y un especificidad del 87,8% (147). Visto el alto valor predictivo de estos criterios clínicos, en pacientes sin síntomas de alarma, es suficiente que un paciente reúna dichos criterios para establecer con seguridad el diagnóstico sin necesidad de exploraciones complementarias, en lo que abundan diferentes revisiones y guías clínicas (137;190).

Al atender a un paciente con síntomas de SII se puede tener la tentación de realizar múltiples pruebas complementarias “por si acaso”. *Cash y colaboradores* publicaron una revisión en la que comprobaron que los hallazgos de muchas de estas pruebas diagnósticas no difieren en pacientes con SII y población general, salvo en lo relativo a la enfermedad celiaca (191).

Otros autores, al realizar estudios de coste-efectividad, aconsejan solicitar anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con SII-D (192).

La realización de pruebas complementarias en un determinado paciente estará condicionada por la clínica predominante, por los síntomas o signos de alarma y en caso de falta de respuesta al tratamiento instaurado. Como síntomas y signos de alarma hay que tener presentes el inicio de los síntomas en pacientes de más de 50 años, la presencia de síntomas nocturnos, anemia, fiebre, presencia de sangre en las heces, pérdida de peso documentada y no intencionada, evolución recortada de los síntomas, hallazgos relevantes en la exploración física así como historia familiar de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celiaca. Para algunos autores el sexo masculino también es un signo de alarma, lo mismo que el antecedente de consumo de antibióticos o un viaje reciente a zonas endémicas, que obligarían a un cultivo de heces incluyendo parásitos o la determinación de toxina de *Clostridium Difficile*. Simplemente son el reflejo de la necesidad de elaborar siempre una historia clínica bien hecha, incluyendo datos epidemiológicos reseñables y antecedentes familiares de interés, sin olvidar una exploración física adecuada.

La presencia de síntomas o signos de alarma no excluyen el diagnóstico final de SII; indica la necesidad de realizar más procedimientos diagnósticos (193).

XI. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL SII Y CALIDAD DE VIDA

No existen criterios consensuados para determinar la gravedad de los síntomas; en parte, porque ésta es determinada por muchos factores, y también por la gran diferencia que puede haber entre lo percibido por el paciente y la valoración del médico.

Se han hecho varios intentos con escalas como FBDSI (Functional Bowel Disorder Severity Index) o IBS SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System), pero carentes de aplicabilidad fuera de ensayos clínicos (194;195).

La prevalencia de síntomas graves o muy graves es más alta de lo que pudiéramos pensar. Clásicamente se consideraba que aproximadamente un 70% de los casos eran leves, un 25% moderados y sólo un 5% graves (137). Recientes estudios epidemiológicos estiman esta prevalencia entre 3 y 69%, según las series (196). Resulta importante valorar su impacto, pero es mucho más útil basarse, no sólo en la intensidad de los síntomas, sino en aspectos como la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), factores psicosociales, conducta de búsqueda de atención médica, incapacidad

y afectación global de la vida cotidiana del paciente, sin olvidar el impacto socioeconómico de la enfermedad (197).

El estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con SII, tratándose de un cuadro funcional como es, resulta particularmente interesante.

Para estudiar su repercusión y el efecto de diversos tratamientos se han empleado cuestionarios genéricos y específicos. El SF-36 es el único cuestionario de medida de calidad de vida genérico y se ha utilizado en el estudio de la repercusión de diversas enfermedades digestivas en la CVRS. Utilizando este cuestionario se ha demostrado que pacientes con SII tienen una puntuación peor que las personas sanas, pacientes con RGE, asma, migraña, enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad hepática o biliar. En cambio el deterioro se ha descrito similar al que se observa en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal en fase terminal.

El primer instrumento de medida de CVRS específico para pacientes con SII es el Irritable Bowel Syndrome Quality Of Life Questionnaire (IBSQOL), que ha sido validado y traducido al español. Consta de 30 ítems agrupados en nueve dominios (salud emocional, salud mental, sueño, energía, actividades diarias, hábitos alimentarios, actividades sociales, rol y sexual), que son respondidos según una escala tipo Likert, en la que 1 es el extremo peor y 5 ó 6 es el extremo mejor. A mayor puntuación, mejor CVRS (198;199).

Diferentes estudios demuestran que los pacientes con SII tienen peor calidad de vida que la población general, independientemente de que sean pacientes atendidos en un centro hospitalario o en un centro de Atención Primaria. Los pacientes con síntomas más intensos, los que acuden al médico y los que buscan atención hospitalaria, tienen peor CVRS (197;200;201). En una revisión sistemática realizada por *El-Serag y colaboradores* (202) se evaluó la CVRS en pacientes con SII y se comparó con pacientes con otras enfermedades e individuos sanos. De los 13 estudios analizados, en 11 se evidenciaba un descenso significativo de la CVRS en los pacientes con SII con síntomas moderados o graves en comparación con los sujetos sanos.

No todos los pacientes buscan atención médica; esto viene determinado por factores culturales, determinados rasgos psicológicos y la presencia e intensidad de dolor abdominal como síntoma principal. Pero con independencia del porcentaje de pacientes que no consultan, el coste socio-sanitario es alto en términos de gastos directos (más por recursos consumidos en la evaluación y diagnóstico que por

tratamiento) e indirectos derivados sobre todo del absentismo laboral. No existen muchos datos en nuestro medio, pero bastan algunas cifras, algunas reflejadas en artículos de revisión (137;203). En EE. UU estos pacientes ocasionan tres veces más días de trabajo perdidos que los sujetos sanos, y generan entre 2,4 y 3,5 millones de visitas médicas anuales; el coste directo de la enfermedad es de 619 dólares por paciente y año, lo que supone 1.350 millones anuales (más de 1.000 millones de euros). Se ha calculado que los costes directos anuales generados por el SII en los ocho países más industrializados del mundo supera los siete billones de las antiguas pesetas. Y en nuestro país, *Badía y colaboradores* (204) comprobaron en un estudio epidemiológico que entre un 11 y un 21,5% de los pacientes con SII dejaban de asistir al trabajo al menos un día al año por los síntomas de su síndrome.

XII. ERGE Y SII

A. INTRODUCCIÓN

La ERGE y el SII son las enfermedades digestivas más prevalentes en la población general. Por ello no es de extrañar que se asocien con frecuencia y, de hecho, en las consultas de especialistas en aparato digestivo, es habitual el paciente con pirosis que además refiere dolor abdominal y alteraciones del tránsito intestinal.

Hasta ahora, se ha considerado al paciente como portador de dos enfermedades independientes, con las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto conlleva. Sin embargo, estudios poblacionales muestran que la asociación de ERGE y SII es mayor que la prevista por el azar (1-7). La prevalencia de ERGE en pacientes con SII y la prevalencia de SII en pacientes diagnosticados por ERGE es claramente más elevada que cada una de ellas por separado en la comunidad.

En la práctica clínica, muchos gastroenterólogos tienen la percepción que la ERGE asociada al SII presenta unas características clínicas diferentes a la ERGE aislada, con un perfil sintomático y un fenotipo endoscópico y funcional característico

Revisando la literatura publicada hasta la fecha, no existen estudios que tipifiquen las características clínicas de la ERGE asociada al SII. Así, tomando esta impresión como hipótesis, nuestro objetivo va a ser aportar evidencia científica a estas premisas.

B. EPIDEMIOLOGÍA

- PREVALENCIA DE SII EN ERGE:

Muchos son los estudios epidemiológicos que muestran una asociación de ERGE y SII mayor que la prevista por el azar.

Kennedy y col (205) en un estudio poblacional de 4432 pacientes investigan la relación entre SII, ERGE e hiperrespuesta bronquial. Utilizando los criterios de *Manning* observan una prevalencia de SII del 19% en pacientes con ERGE y una prevalencia del 32% de ERGE en pacientes con SII.

El primer estudio cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de SII en pacientes con ERGE fue realizado por *Pimentel y col* (6). Analizan en 200 pacientes con y sin

síntomas de ERGE la prevalencia de SII según los criterios de *Roma I*. Sus resultados muestran una prevalencia de SII del 71% en pacientes con ERGE frente a una prevalencia del 35% en pacientes sin ERGE.

Zimmerman y col (206) evalúan la prevalencia de SII en pacientes con ERGE no erosiva. Empleando los criterios de *Roma I* en 256 pacientes encuentra una prevalencia del 50% en pacientes con ERGE.

Posteriormente *Guillemot y colaboradores* (5) se proponen realizar un estudio para determinar la prevalencia de SII en pacientes con patología funcional gastrointestinal. Para ello realizan un estudio en atención primaria con la colaboración de 1600 médicos de familia y un total de 3318 pacientes. Aplicando los criterios de *Roma II* un 27% de los pacientes presentan SII, 16% dispepsia y un 57% síntomas variados (flatulencia, alteraciones del ritmo intestinal, distensión abdominal). La prevalencia de patología funcional gastrointestinal fue de un 72% en pacientes con ERGE.

Fass y col (207) en una recopilación de 14 estudios clínicos (6810 pacientes) muestran la presencia de síntomas abdominales en 60% de pacientes con ERGE erosiva y no erosiva.

De Vries y col (208) en un estudio de 263 pacientes utilizando los criterios de *Roma II* observan una prevalencia de SII en pacientes con ERGE del 35% frente al 0,6-6% en la población general.

Nataskin y col (2) realizan una revisión sistemática de la literatura y señala que la prevalencia de ERGE en personas con SII es del 30%, muy superior al 19% de la población general, mientras que la prevalencia de SII en personas con ERGE es del 60%, notablemente superior al 12% de la población. Existe una importante variabilidad en la prevalencia de ERGE en pacientes con SII (17-80%) e viceversa, en la prevalencia de SII en pacientes con ERGE (31-71%). Esta variabilidad puede deberse a las diferencias en los criterios empleados para el diagnóstico de ERGE y, sobre todo, a los distintos criterios diagnósticos utilizados para el SII (*Maining, Roma I, Roma II*). Esta revisión sistemática demuestra la estrecha relación entre el SII y ERGE ya que la prevalencia de SII y ERGE es mayor cuando aparecen asociadas que cada una de forma individual. Además encuentran una prevalencia de SII en pacientes sin ERGE del 5,1%. Concluyen con estos datos que el SII es relativamente infrecuente en ausencia de ERGE.

- PREVALENCIA DE ERGE EN SII:

Muchos son los estudios que muestran síntomas extracolónicos en pacientes con SII y frecuentemente síntomas típicos de ERGE.

La relación entre ERGE y alteraciones funcionales gastrointestinales se ha estudiado en primer lugar en pacientes con SII. La prevalencia de ERGE es mayor en pacientes con SII que en la población general y varía desde un 40-79% en función del método diagnóstico aplicado (4;205;209).

Smart y col (4) evalúan la naturaleza y frecuencia de ERGE en 25 pacientes con diagnóstico de SII empleando los criterios de *Maning*. Estiman una prevalencia de ERGE del 52% por la presencia de síntomas una vez a la semana. Realizan phmetría 24 horas que muestra una exposición ácida patológica en 50% de los pacientes. Este estudio también demuestra una reducción de la presión del EEI en pacientes con SII pero no observa alteraciones en la motilidad del cuerpo esofágico.

Talley y col (210) realizan un estudio donde incluyen según los criterios de *Roma II* a 76 pacientes con SII subtipo estreñimiento y 45 pacientes con SII subtipo diarrea. La prevalencia de ERGE en estos pacientes fue del 32,9% en el grupo con estreñimiento y del 40.9% en el grupo de diarrea.

Cheung y col (211) estudian la asociación de ERGE y SII en la población de Hong Kong. Empleando los criterios de *Roma I*, la prevalencia de SII y de ERGE es de 4% y 5% respectivamente. Cuando ambas patologías aparecen asociadas la prevalencia asciende hasta un 13% en pacientes con ERGE y un 11% en pacientes con SII.

- INCIDENCIA:

Recientemente *Ruigómez y colaboradores* (212) realizan el primer estudio de incidencia de ERGE y SII. Identifican 6421 pacientes con nuevo diagnóstico de ERGE y 2932 pacientes con nuevo diagnóstico de SII. Realizan un seguimiento de 12 meses después del diagnóstico. La incidencia de SII en pacientes con ERGE fue de 15/1000 personas-año en comparación con una incidencia del 3,5/1000 personas-año en el grupo control. La incidencia de ERGE en pacientes con SII fue de 15/1000 personas-año frente a un 4,4/1000 personas-año en el grupo control. El RR de SII en pacientes con ERGE fue del 3,5 y el RR de ERGE en pacientes diagnosticados de SII fue del 2,8.

Estos hechos sugieren muchas preguntas, la mayoría aun sin contestar: ¿debemos seguir considerándolas dos enfermedades completamente diferentes?, ¿cuál es el factor que explica dicha asociación?, ¿tiene alguna implicación diagnóstica o terapéutica dicha asociación?.

C. FISIOPATOLOGÍA DE ERGE Y SII.

Se han postulado dos hipótesis que tratan de explicar la asociación entre ERGE y SII. La primera de ellas considera que ambas patologías son dos trastornos distintos (2;3) que comparten mecanismo fisiopatológico, por lo tanto, cada trastorno requiere tratamiento específico. *Lebo y colaboradores* (8) han mostrado, en un estudio de gemelos, que la contribución genética para el desarrollo de la ERGE y el SII es diferente; aunque es tan sólo un estudio y debe confirmarse en estudios posteriores, tampoco los estudios que individualmente se han realizado para estudiar la susceptibilidad para padecer ERGE o SII sugiere ningún gen común. Algunos autores han postulado que en pacientes con SII pueden apreciarse alteraciones en la motilidad similares a aquellas que aparecen en pacientes con ERGE y concluyen que la disfunción de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal explica la relación tan estrecha entre ambas entidades (4). *Smart y colaboradores* demuestran en pacientes con SII una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior lo cual podría explicar los síntomas de ERGE en dichos pacientes (4).

Otros estudios sugieren que la superposición entre el SII y la ERGE es debida a una hiperalgesia visceral como es el caso de *Trimble y colaboradores* (9) o *Constantini y colaboradores* (10) que demuestran que en pacientes con SII existe una marcada disminución del umbral de síntomas esofágicos durante el test de provocación esofágico pero no encuentran alteraciones en la motilidad ni en la presión del esfínter esofágico inferior. Así *Constantini y col* mantienen la hipótesis que los sujetos con SII no presentan reflujo patológico pero son más sensibles al reflujo fisiológico que lo perciben como doloroso. Los factores psicológicos tienen un peso importante tanto en la ERGE (11;12) como en el SII (13) y se han señalado en estudios poblacionales como una posible explicación (14), pero al menos desde el punto de vista clínico no parece que sean determinantes en la asociación de ambos trastornos (12).

Max Schmulson y cols (15) nos ofrecen nuevos datos en esta búsqueda de factores, centrándose en la hipótesis de que la obesidad pudiera explicarla. La obesidad

es una epidemia en el mundo occidental (213;214), con un aumento progresivo de su prevalencia en las últimas décadas, que está claramente relacionada con la ERGE (16) y se asocia con algunos síntomas abdominales, como la diarrea y la distensión (17). Usando una metodología adecuada, sus resultados reafirman tanto la superposición entre ERGE y SII como la asociación entre obesidad y síntomas de reflujo, pero claramente muestran que la obesidad no explica por qué la ERGE y el SII se asocian con mayor frecuencia de lo esperado por azar. Recientes estudios han demostrado que una inflamación crónica y activación del sistema inmune pueden alterar la contractilidad de la musculatura lisa intestinal en pacientes con SII (175) y en pacientes con ERGE erosiva la producción de citoquinas endógenas pueden conducir a alteraciones motoras en el esófago (215). Así, una inflamación crónica y activación inmunitaria mantenida podrían inducir y mantener alteraciones en la musculatura lisa del tracto gastrointestinal en pacientes con SII y ERGE (1). Sin embargo esto es sólo una hipótesis que precisa de estudios ya que no se dispone de información científica a día de hoy.

La segunda teoría sugiere que los síntomas del SII podrían ser un componente más de la expresión clínica de la ERGE (3;5;216), basándose en una mejoría de los síntomas abdominales en pacientes diagnosticados de ERGE que han recibido tratamiento antirreflujo tanto médico como quirúrgico. En un estudio el 24% de los pacientes con ERGE refieren importante mejoría o resolución completa de los síntomas abdominales tras recibir tratamiento para la supresión del ácido, fundamentalmente con IBPs (5). En otro estudio, el 30% de los pacientes con ERGE que recibieron tratamiento quirúrgico antirreflujo, realizándoles funduplicatura laparoscópica, empleando los criterios de *Roma II*, hasta un 81% refieren mejoría de los síntomas tras la cirugía. *Kountouras y col* (217) demostraron que un 41% de los pacientes con ERGE y SII presentan una mejoría completa de los síntomas abdominales tras recibir tratamiento con esomeprazol 20 mg/ día durante tres meses. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que el estudio carecía de un grupo placebo.

Recientemente se está empleando un nuevo cuestionario de síntomas de ERGE, ReQuest, que incluye síntomas sugerentes de SII tras demostrar que forman parte del espectro de síntomas de la ERGE (218). Estudios que han utilizado el ReQuest muestran una mejoría clara de los síntomas abdominales y dispépticos tras el tratamiento con IBPs (219-221).

El mecanismo fisiopatológico que explica como la ERGE puede causar síntomas relacionados con el SII todavía no está aclarado y la mayor parte de la información

científica disponible sugiere que son dos trastornos distintos que comparten algún factor común. La búsqueda de este factor común es un reto científico cuyo resultado podría tener unas enormes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

D. FACTORES DE RIESGO DE LA ASOCIACIÓN ERGE Y SII:

Jung y col (1) realizan el primer estudio para evaluar los factores de riesgo de la asociación ERGE y SII en la población de Olmsted (Estados Unidos). Emplean los criterios de *Roma III* para el diagnóstico de SII y consideran ERGE a aquellos pacientes que presentan una vez o más a la semana pirosis y/o regurgitación ácida. Realizan un estudio poblacional, recogen 2298 cuestionarios y observan una prevalencia del SII y ERGE mayor a cada patología por separado. Al analizar los resultados no objetivan diferencias en cuanto al sexo, edad y la asociación ERGE/SII. Los autores encuentran como factores de riesgo de padecer ERGE y SII presentar insomnio y dolor abdominal frecuente, no así en dichas patologías de forma aislada. Alteraciones en el sueño son frecuentes en pacientes con SII y esto afecta significativamente a su calidad de vida. En el SII el insomnio se asocia con un aumento en los síntomas gastrointestinales al día siguiente. Encuentran un elevado IMC como factor de riesgo de la asociación de ERGE y SII en comparación con el SII de forma aislada pero no con ERGE. Estos resultados coinciden con otros estudios que muestran la obesidad como factor de riesgo de la ERGE (16) pero no del SII (17). Otro factor de riesgo de la asociación ERGE y SII es un mayor grado de somatización en comparación con aquellos pacientes con ERGE de forma aislada. Existen evidencias científicas que avalan que factores psicológicos como el stress aumentan el RGE (222) y el SII (223), así la somatización actuaría como un indicador de estas condiciones.

Lee KJ y col (224) realizan un estudio prospectivo que incluye 95 pacientes coreanos con pirosis a los que se les realiza endoscopia, pHmetría 24 horas y tratamiento con IBPs. Clasifican la pirosis en tres grupos diferentes, según los criterios de *Roma III*, en ERGE erosiva, ERGE no erosiva y pirosis funcional. Consideran ERGE erosiva a aquellos pacientes con % de tiempo con pH < 4 fue >4%, índice de síntomas $\geq 50\%$ o test con IBPs positivo y con esofagitis erosiva en la endoscopia. Los pacientes con ERGE no erosiva son aquellos con % de tiempo con pH <4 >4%, índice de

síntomas $\geq 50\%$ o test con IBPs positivo y sin esofagitis en la endoscopia. El resto de pacientes con pirosis sin estas características son considerados como pirosis funcional. No encuentran diferencias en cuanto a la edad y objetivan que la proporción de hombres es mayor en el grupo ERGE erosiva frente al de pirosis funcional. Además la pirosis funcional es más prevalente en pacientes con SII y síntomas atípicos de ERGE que en los otros grupos. La ansiedad y depresión es más prevalente en el grupo de pacientes con pirosis funcional y presentan peor respuesta al tratamiento con IBPs.

El segundo y más reciente estudio sobre factores de riesgo de la asociación ERGE y SII es de *Lee SY y col* (14) que realizan un estudio poblacional en Corea con 1443 sujetos e investigan, fundamentalmente, factores psicológicos de la asociación ERGE, SII y dispepsia. Consideran ERGE como la presencia de pirosis y/o regurgitación ácida al menos una vez a la semana en los últimos 12 meses. Emplean los criterios de *Roma II* para definir dispepsia, sensación de disconfort o dolor en el piso abdominal superior presente al menos una vez a la semana durante los últimos 12 meses sin relación con cambios en ritmo intestinal o en la forma de las heces. Para el diagnóstico de SII emplean los criterios de *Roma II*. Los autores confirman una prevalencia de la asociación de dichas patologías mayor a la esperada por el azar (prevalencia de SII en pacientes con ERGE 24%). No encuentran diferencias en cuanto a la edad, sexo, IMC, consumo de alcohol, tabaco, ejercicio físico y la asociación ERGE/SII. La ansiedad es significativamente más prevalente en pacientes con ERGE, SII y dispepsia que en aquellos sin patología y además es más prevalente en aquellos pacientes que presentan dos o más de estas condiciones que en aquellos donde aparece la ERGE, SII y dispepsia de forma aislada. No ocurre lo mismo con la depresión.

Recientemente, en el 2011, *Fujiwara y col* (225) realizan un estudio caso-control en Japón con la participación de 6334 participantes con el objetivo de evaluar el efecto del tabaco sobre la asociación de ERGE, SII y Dispepsia funcional. A todos los participantes se les administra un cuestionario que recoge edad, sexo, peso, talla, hábito tabáquico (nº cigarrillos, no evalúa tiempo), consumo de alcohol y múltiples preguntas sobre síntomas gastrointestinales. Finalmente se incluyen 2680 participantes para el análisis. Los autores consideran ERGE como la presencia de pirosis y/o regurgitación ácida al menos una vez a la semana y para definir SII y Dispepsia funcional emplean los criterios de *Roma III*. Los autores encuentran que el sexo femenino es factor de riesgo para la asociación de ERGE/SII y de dispepsia funcional/SII. Otros de los factores que estudian es el IMC, sin encontrar asociación entre el IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ y la presencia de

ERGE/SII, pero si encuentran asociación negativa entre el IMC > 25 y la asociación SII y dispepsia funcional. Al analizar otros factores como la edad y el consumo de alcohol no evidencian asociación entre estas variables y el solapamiento de dichas patologías. En cuanto al efecto del tabaco sobre la asociación de las distintas patologías, encuentran que es factor de riesgo para todas las asociaciones: ERGE/Dispepsia funcional, ERGE/SII, SII/Dispepsia funcional y ERGE/SII/Dispepsia funcional. Además analizan el efecto en cuanto al número de cigarrillos/día y así después de ajustar por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y consumo enólico encuentran que la OR en fumadores de ≥ 1 paquete/ día es mayor que la OR en aquellos que fuman < 1 paquete/ día para todos los tipos de asociaciones excepto para dispepsia funcional y SII. Estudios previos habían demostrado la asociación del tabaco con la ERGE, SII y dispepsia funcional, sin embargo, no habían demostrado el efecto del tabaco en la asociación de dichas patologías. El mecanismo por el cual el tabaco se comporta como factor de riesgo de dicha asociación no está claro. Se han propuesto dos hipótesis; la primera considera que el tabaco afecta a todo el tracto gastrointestinal (esófago, estómago y colon) y la segunda teoría se basa en que la asociación podría tener un fondo psicológico común como la ansiedad o el stress. Muchos estudios epidemiológicos muestran que el tabaco se asocia con la ansiedad y *Lee SY y col (14)* encuentran que la ansiedad es factor de riesgo de la asociación ERGE y SII, sin embargo no encuentran relación entre el tabaco y la asociación ERGE/SII.

E. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ASOCIACIÓN ERGE Y SII.

En la literatura publicada no existen estudios que evalúen las características clínicas de la ERGE asociada al SII y las comparen con ERGE sin SII. Sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de los gastroenterólogos perciben que la ERGE asociada al SII presenta unas peculiaridades clínicas distintas.

De ahí, el interés y la importancia del presente estudio. Revisando la literatura, son pocos los estudios que indirectamente hacen mención a los síntomas de ERGE asociada al SII.

Smart HL y col (4) realizan un estudio caso-control con 25 pacientes diagnosticados de SII según los criterios de *Maining* y de ERGE, por la presencia de pirosis y/o regurgitación ácida y seleccionan 150 sujetos para el grupo control a los que se le administra un cuestionario de síntomas. A los pacientes se les realiza una

panendoscopia oral, manométrica y pmetría.24 horas. Se dispone de datos manométricos de grupo control pero no endoscópicos ni pmetricos.

Al analizar los síntomas, la pirosis, regurgitación ácida, disfagia y sensación de globo fue significativamente más frecuente en pacientes con ERGE y SII que en el grupo control ($p<0,005$). Además en pacientes con ERGE y SII la disfagia ($p=0,012$) y la sensación de globo ($p=0,027$) presentó un significativo predominio femenino.

A los pacientes con ERGE y SII se les realizó panendoscopia oral con sedación. En aquellos pacientes con mucosa macroscópicamente normal se les realizó toma de biopsia 3 cm por encima de la unión gastroesofágica. En 9 pacientes se objetivó esofagitis (36%) y de los 16 pacientes restantes en 11 se evidenció esofagitis microscópica (44%) y 5 presentaron esófago normal 20%. Al analizar los datos manométricos en pacientes con SII la presión del EEI fue significativamente menor ($p<0,001$) que en el grupo control ajustado por edad y sexo. No ocurrió lo mismo al analizar la presión del EES o la presencia de trastorno motor esofágico donde no se objetivaron diferencias en ambos grupos. Finalmente se analizaron los datos de la pmetría 24H de 22 pacientes y en el 50% objetivan reflujo patológico.

Un estudio más reciente de *Lee KJ y col* (224), anteriormente mencionado, clasifica la pirosis en tres grupos diferentes (ERGE erosiva, ERGE no erosiva y pirosis funcional) según los criterios de *Roma III* y obtienen resultados cuanto menos interesantes. La pirosis funcional es más prevalente en pacientes con SII y presentan de modo característico, síntomas atípicos de ERGE como el dolor torácico, sensación de globo, tos crónica y dolor de garganta. Además la ansiedad y depresión es más prevalente en este grupo de pacientes y presentan una peor respuesta al tratamiento con IBPs.

No existen más estudios que evalúen las características clínicas de la ERGE asociada al SII, y tanto el estudio de *Smart y col* como el de *Lee KJ y col* no caracterizan la ERGE asociada al SII en toda su expresión clínica.

F. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA ERGE ASOCIADA AL SII

La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) es la más efectiva en la ERGE. A pesar de ello se estima que entre un 10-40% de los pacientes con ERGE no responden o responden parcialmente (226). Las razones de la no respuesta al tratamiento son múltiples e incluyen un reflujo débilmente ácido, un reflujo duodeno esofágico, enlentecimiento en el vaciado gástrico y otros trastornos funcionales (227).

Los pacientes con síntomas típicos de ERGE como la pirosis o la regurgitación ácida responden mejor al tratamiento con IBPs que aquellos con síntomas extraesofágicos. Además los pacientes con ERGE erosiva responden mejor al tratamiento que aquellos con integridad en la mucosa esofágica (228). Sin embargo, atendiendo al trabajo de *Lee KJ y colaboradores* (224), cuando se aplican los criterios de *Roma III* en pacientes con pirosis para diferenciar pacientes con pirosis funcional y ERGE no erosiva, la respuesta al tratamiento con IBPs es similar en pacientes con ERGE no erosiva que en pacientes con ERGE erosiva.

En general, pacientes con SII y ERGE perciben sus síntomas más severos y con tendencia a no alcanzar el mismo grado de mejoría tras el tratamiento con IBPs que aquellos que sólo presentan ERGE.

Rubenstein y col (229) encontraron que la hipersensibilidad esofágica se asocia con trastornos psiquiátricos y con el SII, lo cual podría explicar en parte la etiología de la pirosis en pacientes refractarios al tratamiento con IBPs.

Nojkov y col (230) evalúan la influencia de la comorbilidad SII y ansiedad en la respuesta de IBPs en pacientes con ERGE. Los pacientes con SII presentan síntomas de ERGE más severos que pacientes sin SII pero, según los autores, el grado de mejoría tras el tratamiento con IBPs es similar en ambos grupos. La ansiedad se asocia de forma independiente con síntomas más severos de ERGE, peor respuesta al tratamiento con IBPs y una peor calidad de vida enfermedad específica en pacientes con ERGE tanto antes como después del tratamiento con IBPs. Atendiendo a estos resultados, los autores sugieren que la comorbilidad SII y ansiedad en pacientes con ERGE reducen la probabilidad de respuesta al tratamiento con IBPs.

Recientemente *Mönnikes y coll* (18) desarrollan un ensayo clínico en 167 centros de 21 países con el objetivo de evaluar la influencia del SII en la respuesta al tratamiento con pantoprazol en pacientes con ERGE (tanto erosiva como no erosiva). A todos los pacientes se les administra el cuestionario de reflujo ReQuest™. Este

cuestionario es una escala de evaluación para que el propio paciente valore la respuesta de los síntomas de ERGE durante el tratamiento. Permite la evaluación de la frecuencia e intensidad de varios parámetros: bienestar general, síntomas por el ácido, síntomas abdominales, náuseas, alteraciones del sueño y otros síntomas. A todos los pacientes se les realiza una gastroscopia para clasificarlos en pacientes con ERGE no erosiva o ERGE erosiva. En éstos últimos se emplea la clasificación de los Ángeles para ponderar el grado de esofagitis. Para considerar la presencia o no de SII se pregunta a los pacientes si consideran que además de ERGE puedan padecer síntomas del SII y en función de la respuesta se clasifica a los mismos. Los pacientes reciben pantoprazol 40 mg 1 hora antes del desayuno una vez al día durante 8 semanas y se les realiza control en la semana 0, 4 y 8 semanas del tratamiento. Se reclutan un total de 1888 pacientes con ERGE. El SII es más frecuente en pacientes con ERGE no erosiva y presentan peor respuesta al tratamiento con IBPs.

El mecanismo por el que el SII reduce la respuesta al tratamiento de la ERGE no está claro y estos hallazgos lo que reflejan es la necesidad de identificar en pacientes con ERGE la presencia de SII con el objetivo de individualizar y optimizar el tratamiento.

G. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON SII Y ERGE

Son muchos los estudios que evalúan de forma aislada la calidad de vida en pacientes con SII y en pacientes con ERGE, sin embargo, revisando la literatura publicada hasta la fecha, sólo existen dos estudios que evalúan la afectación en la calidad de vida en pacientes que presentan asociación de ambas patologías.

El primero publicado en el 2006 se trata de un estudio español, prospectivo y multicéntrico del grupo de *Balboa y col* (231) con 517 pacientes diagnosticados de SII según los criterios de *Roma II* y clasificados según el síntoma predominante en subtipo diarrea, estreñimiento y hábito alternante. Se administra un cuestionario de síntomas del tracto digestivo superior durante 30 días y se evalúa la calidad de vida mediante los cuestionarios de Calidad de vida en pacientes con SII y 5 dimensiones Euro-calidad de vida. Los aspectos psicológicos son evaluados mediante el índice de bienestar psicológico. Los autores concluyen que la presencia de síntomas del tracto digestivo superior en pacientes con SII afecta la calidad de vida y el estado psicológico en mayor

grado que aquellos que no los presentan. Además la afectación es mayor en pacientes con SII subtipo estreñimiento y hábito alternante que en el subtipo diarrea.

Recientemente se ha publicado un estudio japonés del grupo de *Kaji M y col* (232) cuyo objetivo es comparar el efecto sobre la calidad de vida en pacientes con ERGE, SII y Dispepsia funcional de cada patología por separado y de la asociación de éstas. Para evaluar la calidad de vida se utiliza el cuestionario SF-8. La asociación de ERGE, SII y dispepsia funcional presenta una peor calidad de vida en la mayoría de los dominios salvo en el “papel emocional” que cada patología por separado.

XIII. HIPÓTESIS

La ERGE asociada con SII presenta características clínicas diferentes a la ERGE no asociada al SII.

XIV. OBJETIVOS

1. Objetivo primario.

Evaluar si existen diferencias en el perfil sintomático de pacientes con ERGE según asocien SII o no.

2. Objetivo secundario.

Evaluar si existen diferencias en la función motora esofágica y grado de reflujo gastroesofágico entre pacientes con ERGE asociado a SII y no asociado

XV. MATERIAL Y MÉTODOS:

- **Diseño:**

Para llevar a cabo el objetivo se diseña un estudio epidemiológico clínico transversal en el que se incluyen un total de 194 pacientes todos ellos diagnosticados de ERGE por presentar uno o ambos síntomas cardinales (pirosis y/o regurgitación ácida) confirmado por un gastroenterólogo experto y remitidos al Hospital Clínico San Carlos (Madrid). El origen de los pacientes es el siguiente: 122 se realizan panendoscopia oral y 72 pacientes se realizan estudio de motilidad.

- **Intervención:**

La recogida de datos clínicos se lleva a cabo mediante cuestionarios autoadministrados. Todos ellos son cumplimentados por los sujetos incluidos en el estudio, de manera personalizada, en el Hospital Clínico San Carlos o bien en su domicilio y posteriormente son entregados.

- **Población de estudio:**

La población de estudio incluye dos muestras:

- Grupo 1. Pacientes remitidos para la realización de endoscopia que refieren síntomas típicos de ERGE (N=122).
- Grupo 2. Pacientes remitidos para la realización de manometría y/o pHmetría esofágica que refieren síntomas típicos de ERGE (N=72)

- **Criterios de inclusión:**

- ✓ Haber presentado en los últimos tres meses pirosis y/o regurgitación ácida.
- ✓ Tener un nivel educativo y capacidad para entender y completar los cuestionarios requeridos para el estudio.
- ✓ Consentimiento para participar en el estudio.

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Incapacidad para dar el consentimiento informado.
- ✓ No cumplir el resto de los criterios de inclusión.

- **Cuestionarios:**

1. Síntomas de ERGE esofágicos y extraesofágicos, síntomas de dispepsia, y síntomas de SII se recogen mediante preguntas del cuestionario *GERQ* (Gastroesophageal reflux disease questionnaire), los ítems apropiados del Cuestionario Roma III, en su versión validada en español y otras de elaboración propia, validando previamente las mismas (Anexo 1). El GERQ es una herramienta de gran utilidad para los profesionales sanitarios desarrollado en base a la evidencia científica. Se trata de un cuestionario sencillo, que no precisa ser administrado por gastroenterólogo ni de pruebas complementarias previas para poder diagnosticar la ERGE. El GERQ tiene 3 usos potenciales en la práctica clínica. Permite el diagnóstico de la ERGE con la misma

precisión que la realizada por un gastroenterólogo, evalúa el impacto de la ERGE en la vida del paciente y así, realizar los cambios oportunos en el tratamiento y permite medir la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. Las características clínicas concretas a estudiar van a ser las siguientes: pirosis, regurgitación ácida, dolor torácico de origen no cardíaco, disfagia, sensación de globo, tos, afonía/ ronquera, eructos, digestión lenta, regurgitación alimentaria, saciedad precoz, plenitud postprandial, náuseas, vómitos, epigastralgia y dolor abdominal de otra localización.

2. Calidad de vida: se evalúan parámetros de calidad de vida mediante el cuestionario *QOLRAD* (Anexo 2). Es un instrumento específico de enfermedad que incluye 25 ítems combinados en 5 dimensiones: estrés emocional, alteraciones del sueño, vitalidad, problemas con comidas y bebidas y función física/social. Las preguntas están formuladas sobre una escala tipo *Likert* de 7 grados, desde nunca hasta todo el tiempo de impacto de los síntomas sobre el funcionamiento diario. La fiabilidad, validez y la sensibilidad del *QOLRAD* ha sido extensamente documentada en estudios internacionales en pacientes con pirosis, así como la valoración del impacto de la ERGE sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de estos pacientes. Estudios previos han revelado que el cambio de aproximadamente 0,5 en el *QOLRAD* representa un cambio clínico relevante. Su factor de estructura también ha sido demostrado en otras traducciones.

3. Distrés Psicológico. Se evalúa mediante el cuestionario *SCL90R* (Anexo 3) que es una adaptación española del “Symptom Check List” de Derogatis. Es un cuestionario multidimensional autoadministrado diseñado para la autoevaluación de un amplio rango de problemas psicopatológicos que pudiera ser utilizado tanto en pacientes médicos, psiquiátricos o en población general y tanto como método de screening como para valoración de cambios sintomáticos inducidos por el tratamiento. El cuestionario de 90 síntomas, está compuesto por 90 ítems, cada uno de los cuales describe una alteración psicopatológica o psicosomática concreta. La intensidad del sufrimiento causado por cada síntoma se gradúa en una escala que va desde el 0 hasta el 4 (0= nada en absoluto, 1= un poco, 2= moderadamente, 3 = bastante y 4= mucho o extremadamente); de manera que el paciente tiene que seleccionar mediante una escala tipo *Likert* de cinco grados, hasta qué punto se ha sentido molesto, durante los últimos 7 días por esta serie de 90 problemas. Las puntuaciones que el sujeto entrevistado asigna a cada uno de los ítems no pueden considerarse valores cuantitativos, puesto que no se

asegura que las puntuaciones asignadas representen incrementos equivalentes a lo largo de una variable continua. Es decir, puede que la diferencia entre no tener un síntoma y tenerlo (variación de 0 a 1 en la escala numérica) no sea la misma que la que hay entre sufrir moderadamente por un síntoma o hacerlo de manera extrema, a pesar de que en ambos casos la diferencia sea de un punto. Sin embargo, en la práctica clínica se utiliza el cuestionario como una herramienta de variables continuas, de manera que con las pertinentes operaciones matemáticas se pueden obtener 2 variables numéricas: los índices globales y las dimensiones somáticas.

Los índices globales son tres:

- Índice Global de Gravedad o Severidad (GSI, Global Severity Index o Índice somático general). Es un buen indicador del nivel de gravedad del Distrés psicológico que presenta el individuo, ya que correlaciona el número de síntomas con su intensidad. Se calcula sumando las puntuaciones obtenidas en las nueve dimensiones de síntomas y en los tres ítems adicionales, y dividiendo ese número por el total de respuestas dadas (90 si contestó a todas).

- Total de Síntomas Positivos (PST, Positive Symptom Total o Total de respuestas positivas). Informa sobre la amplitud y diversidad de la psicopatología. Hace referencia al número medio de síntomas experimentados por cada paciente. Se refiere a la intensidad media del conjunto de los 90 ítems. Se estima contando el total de ítems que tienen una respuesta positiva (mayor que cero). En sujetos de población general, puntuaciones brutas iguales o inferiores a 3 en varones e iguales o inferiores a 4 en mujeres, son consideradas como indicadoras de un intento consciente de mostrarse mejores de lo que realmente están, mientras que la existencia de puntuaciones brutas superiores a 50 en varones y a 60 en mujeres indican lo contrario, tendencia a exagerar sus patologías.

- Índice de Distrés de Síntomas Positivos o de Malestar Positivo (PSDI, Positive symptom distress index). Informa sobre la intensidad sintomática media relacionando los dos indicadores previamente descritos. Pretende evaluar el estilo de respuesta indicando si la persona tiende a exagerar o minimizar los malestares que aquejan. Se calcula dividiendo la suma total de las respuestas dadas a los ítems por el valor obtenido en síntomas totales positivos (PST). Puntuaciones extremas en este índice también sugieren patrones de respuestas que deben analizarse en términos de actitudes de fingimiento.

Las dimensiones somáticas:

Se configuran en base a la agrupación de los 90 síntomas que constituyen el cuestionario en función de los diversos aspectos psicopatológicos que exploran. Son las siguientes dimensiones o perfiles psicopatológicos: somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, ira-hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo.

- Somatización (SOM): evalúa la presencia de malestar que la persona percibe relacionados con diferentes disfunciones corporales (cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias). Explora alteraciones neurovegetativas generales y manifestaciones psicósomáticas.
- Obsesión- compulsión (OBS): explora conductas, pensamientos y vivencias características de las personalidades y trastornos obsesivos que son vivenciados como imposibles de evitar o no deseados.
- Sensibilidad interpersonal (SI): explora sentimientos de baja autoestima, inferioridad, timidez, vergüenza e inhibición en las relaciones interpersonales.
- Depresión (DEP): explora síntomas y signos característicos de los trastornos depresivos; estado de ánimo disfórico, falta de motivación, poca energía vital, sentimientos de desesperanza, ideaciones de suicidio.
- Ansiedad (ANS): explora síntomas y signos característicos de los estados de ansiedad en toda su amplitud, así como también los indicativos de tensión emocional tales como nerviosismo, tensión, ataques de pánico, miedos.
- Hostilidad (HOS): esta dimensión hace referencia a sentimientos, pensamientos, conductas y vivencias propias de los estados de ira o agresividad.
- Ansiedad fóbica (FOB): explora las vivencias y conductas fóbicas, especialmente en el plano de la agorafobia y la fobia social. Este malestar alude a una respuesta persistente de miedo (a personas específicas, lugares, objetos, situaciones) que es en sí misma irracional y desproporcionada en relación con el estímulo que la provoca.
- Ideación paranoide (PAR): exploran aspectos de la conducta paranoide, evaluando comportamientos paranoides, fundamentalmente en los desórdenes del pensamiento; pensamiento proyectivo, suspicacia, temor a la pérdida de la autonomía.
- Psicoticismo (PSIC): explora sobre todo sentimientos de alienación social más que la existencia de una psicosis clínicamente manifiesta. Incluye síntomas referidos a estados de soledad, estilo de vida esquizoide, alucinaciones y control del pensamiento.

Los denominados Síntoma discretos (síntomas misceláneos) aunque a priori pueda parecer que son ítems susceptibles de ser eliminados, se ha comprobado que son excelentes indicadores de la gravedad sintomática del sujeto y aunque por sí solos no constituyen una dimensión propia son un buen referente de la depresión melancólica. Hacen referencia a la intensidad media obtenida en una serie de ítems basados en trastornos del sueño, del comportamiento alimentario etc.

La valoración de las dimensiones somáticas se facilitan gracias a unos baremos que pueden tomar puntuación centil (indican el porcentaje del grupo normativo al que un sujeto es superior en el aspecto evaluado) y la puntuación “T” (escala típica normalizada con una media 50 y desviación típica 10, de modo que entre 40 y 60 se encuentra el 68% de la muestra normativa y entre el 30 y 70 el 95%). Es decir, las puntuaciones brutas obtenidas en cada una de las escalas e índices deben transformarse en valores normalizados basados en los resultados de referencia de mujeres y hombres procedentes de la población general; considerando una puntuación de 50 como el estándar de referencia o media (ausencia de psicopatología) y 70 como dos desviaciones estándar sobre la referencia (sujetos con probable patología). Hemos considerado pacientes con ansiedad moderada aquellos con una puntuación “T” en dimensión ansiedad (T-ANS) mayor o igual a 60 y con ansiedad grave en una “T” mayor o igual a 70. Así mismo hemos considerado somatización moderada una puntuación “T” en la dimensión (T-SOM) mayor o igual a 60 y somatización grave una “T” mayor o igual a 70.

- Datos endoscópicos y funcionales:

Como variables adicionales, se recoge la información obtenida de la endoscopia: presencia y grado de esofagitis de acuerdo a la *clasificación de los Ángeles* (Anexo 5) así como otras lesiones asociadas. Se recogen datos de la manometría esofágica como la presión del EEI, situación del EEI y presencia de trastorno motor esofágico. De la pHmetría se recogen el número de episodios totales de reflujo, episodio más largo en bipedestación y en decúbito, % de exposición del esófago distal al ácido y el índice *DeMeester*.

- 3. Análisis:

Para el análisis se definen dos grupos:

- Grupo A: ERGE sin SII.
- Grupo B: ERGE con SII.

Se comparan entre ambos grupos las características de los síntomas de RGE (frecuencia, momento de aparición, síntomas asociados, gravedad, factores precipitantes, calidad de vida, distrés psicológico...), la prevalencia de esofagitis, las alteraciones manométricas y las alteraciones pHmétricas.

Para ello se utilizarán con las variables cualitativas un test de chi cuadrado y para las variables cuantitativas la t de Student.

Se construye un modelo de regresión logística para evaluar si alguna de las características mencionadas predice de forma independiente la asociación con SII.

- Definiciones y variables:

- ERGE se define por la presencia de pirosis y/o regurgitación ácida.

- SII se define según los criterios de *Roma III* como dolor o malestar abdominal recurrente por lo menos 3 días al mes en los últimos 3 meses con inicio de las molestias al menos 6 meses antes del diagnóstico asociado a 2 o más de los siguientes ítems: mejoría con la defecación, inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las heces, inicio asociado con un cambio en la forma de las heces.

- Pirosis se define como sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal.

- Regurgitación ácida se define como sensación de retorno del contenido gástrico a la boca y a la hipofaringe.

Los pacientes con ERGE según el perfil de síntomas típicos son clasificados en 4 subgrupos: 1. sólo pirosis, 2. sólo regurgitación ácida, 3. pirosis y regurgitación ácida pero que no ocurren al mismo tiempo, 4. pirosis y regurgitación ácida coincidente en el tiempo.

La frecuencia de los síntomas fue clasificada como 1. Ocasional (menos de una vez a la semana), 2. Una o varias veces a la semana, 3. Diaria.

La temporalidad de los síntomas fue clasificada como 1. Impredecible (días aislados sin ninguna periodicidad), 2. A temporadas (ocurre a temporadas cada cierto tiempo 1 semana-3 meses), 3. Continuo (ocurre de forma continua durante periodos de 3 meses o más tiempo).

El tiempo de evolución fue clasificado en 1. Corta evolución: presencia de los síntomas igual o menor a dos años. 2. Larga evolución: presencia de síntomas durante más de dos años.

La intensidad de los síntomas se clasificó en 1. Leve (se puede ignorar), 2. Moderada (no se puede ignorar pero no modifica las actividades diarias), 3. Grave (modifica las actividades cotidianas).

Según el predominio de síntomas se clasificaron en 1. Diurno, 2. Nocturno, 3. Ambos. Los síntomas diurnos fueron a su vez clasificados según se asociaron o no con las comidas en 1. Relación con la comida (siempre o frecuentemente aparecen en relación con la comida), 2. No relación con la comida (de forma ocasional o nunca aparecen en relación con la comida). Los síntomas nocturnos fueron clasificados en 1. Impiden conciliar el sueño, 2. Le despierta, 3. Ambos.

Los factores precipitantes de la ERGE como el stress, café, tabaco, alcohol y aumento de peso fueron clasificados para el análisis en 1. Empeora, 2. No empeora.

El dolor torácico se define como dolor en el pecho de origen no cardiaco que ocurre por lo menos una vez a la semana.

La presencia de eructos, regurgitación alimentaria (subida de alimentos del estómago a la boca sin ganas de vomitar), digestión lenta, pesadez postprandial (sensación de estar demasiado lleno tras una comida de cantidad normal), nauseas, disfagia (dificultad para tragar), sensación de globo, tos, ronquera, saciedad precoz (dificultad de terminar la comida de cantidad normal), dolor epigástrico (dolor por encima del ombligo pero no en el pecho) se definen cuando ocurren algunas veces o con frecuencia.

Dispepsia se define según *Roma III*, por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: plenitud postprandial que produce molestias, saciedad precoz, dolor epigástrico, ardor epigástrico. Sin evidencia de alteraciones estructurales. Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

- ERGE erosiva o no erosiva: según los hallazgos endoscópicos, clasificamos los pacientes según presenten erosión en la mucosa esofágica o no en 4 grados de acuerdo con la Clasificación *de los Ángeles* (107): **Grado A**: Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa. **Grado B**: Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa. **Grado C**: Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa pero, que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago. **Grado D**: Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica (Anexo 5).

XVI. RESULTADOS

Descripción de la muestra:

En el estudio se incluyen un total de 194 pacientes con ERGE. La edad media de los pacientes es de $45,2 \pm 13,9$. Según el origen de los pacientes, 122 proceden de la unidad de endoscopia y 72 pacientes son reclutados de la unidad de motilidad. Éstos últimos son algo más mayores ($48,5 \pm 15,0$ vs. $43,1 \pm 12,9$; OR 1,03 [1,01-1,05]). En el resto de características demográficas no hay diferencias ni tampoco en el perfil sintomático, sólo mencionar que pacientes reclutados de la unidad de motilidad reportan con mayor frecuencia un empeoramiento de los síntomas de RGE en relación con el café ($63,9\%$ vs. $79,5\%$; OR 0,46 [0,23-0,89]).

De los 194 pacientes, 38 cumplen criterios de *Roma III* para el SII, lo que supone una prevalencia del 19,6% (95% IC: 14,0-25,2%) sin diferencias en el origen de los pacientes, unidad de endoscopia o motilidad (18% vs. 22,2% $p=0,5$). Otros 38 pacientes (19,6%) no cumple estrictamente los criterios *Roma III* pero presenta clínicamente importantes similitudes, a efectos prácticos, no se han considerado como SII.

Del total de los pacientes, 82 son hombres (42,3%) y 112 son mujeres (57,7%). El grupo ERGE y SII presenta un claro predominio femenino (73,7% vs 53,8% $p=0,02$). Para el resto de las características demográficas estudiadas, edad, IMC, estado civil y nivel educativo ambos grupos (ERGE con SII y sin SII) son homogéneos y no existe diferencias significativas.

a) Características demográficas:

Las características demográficas de los pacientes agrupados en ERGE sin SII y ERGE con SII se expresan en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2: Características demográficas de la muestra (resultados expresados como media \pm desviación estándar).

	SEXO	EDAD	IMC
ERGE SIN SII	72 ♂ / 84 ♀	$44,9 \pm 14,2$	$26,3 \pm 3,9$
ERGE CON SII	10 ♂ / 28 ♀	$45,8 \pm 13,0$	$25,7 \pm 4,8$
p	0,02	0,8	0,4

Otras características demográficas estudiadas son el estado civil y nivel educativo. Ambos grupos son homogéneos para estas variables sin existir diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al hábito tabáquico tampoco encontramos diferencias en ambos grupos, si hay diferencias en el consumo de alcohol, con menor ingesta en pacientes con ERGE y SII. Estos resultados se expresan en las siguientes tablas.

Tabla 3: Estado civil.

ESTADO CIVIL	NO SII N=156	SII N=38	p
<i>CASADO/PAREJA ESTABLE</i>	83 (53,2%)	21 (55,3%)	0,7
<i>SOLTERO</i>	54 (34,6%)	11 (28,9%)	
<i>OTRO</i>	19 (12,2%)	6 (15,8%)	

Tabla 4: Nivel educativo.

NIVEL EDUCATIVO	NO SII N=156	SII N=38	p
<i>Universitario</i>	44 (28,2%)	9 (23,7%)	0,8
<i>Bachillerato</i>	67 (42,9%)	17 (44,7%)	
<i>Estudios básicos</i>	45 (28,8%)	12 (31,6%)	

Tabla 5: Hábito tabáquico.

FUMAR	NO SII N=156	SII N=38	p
<i>Nunca</i>	76 (48,7%)	24 (63,2%)	0,2
<i>Ex-fumador</i>	40 (25,6%)	5 (13,2%)	
<i>Fumador</i>	40 (25,6%)	9 (23,7%)	

Tabla 6: Consumo de alcohol.

ALCOHOL	NO SII N=156	SII N=38	p
<i>Nunca o < 1 vez/semana</i>	86 (55,1%)	31 (81,6%)	0,001
<i>Semanalmente</i>	50 (32,1%)	5 (13,2%)	
<i>A diario</i>	20 (12,8%)	2 (5,3%)	

b) Síntomas:

Los pacientes con ERGE según el perfil de síntomas típicos son clasificados en 4 subgrupos: 1. sólo pirosis, 2. sólo regurgitación ácida, 3. pirosis y regurgitación ácida pero que no ocurren al mismo tiempo, 4. pirosis y regurgitación ácida coincidente en el tiempo. Al comparar en cada subgrupo pacientes con y sin SII hay diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas típicos. Pacientes con SII presentan con mayor frecuencia pirosis y regurgitación ácida juntas que cada síntoma por separado (tabla 7).

Tabla 7: Patrón de síntomas típicos.

PATRÓN SÍNTOMAS	NO SII N= 156	SII N= 38	p
<i>Solo pirosis</i>	25 (16%)	2 (5,3%)	0,003
<i>Solo regurgitación</i>	42 (27%)	7 (18,4%)	
<i>P+R no coincidentes</i>	64 (41%)	13 (34,2%)	
<i>P +R coincidentes</i>	25 (16%)	16 (42,1%)	

Posteriormente analizamos ambos síntomas juntos: pirosis y regurgitación ácida en pacientes con y sin SII. Valoramos la frecuencia (síntomas diarios), tiempo de evolución (≤ 2 años o > 2 años) y la temporalidad de los síntomas (impredecible, a temporadas, continuo) (Ver definiciones de variables). No encontramos diferencias en ambos grupos en cuanto la frecuencia de los síntomas y la temporalidad. Sin embargo pacientes con ERGE sin SII presentan de forma significativa un mayor tiempo de evolución (Tabla 8).

Tabla 8: Características de los síntomas típicos.

CARACTERÍSTICAS	NO IBS N=156	IBS N=38	P
<i>FRECUENCIA</i>	24 (15,4%)	7 (18,4%)	0,1
TIEMPO DE EVOLUCIÓN			0,04
< 2 AÑOS	50 (32,1%)	19 (50%)	
≥ 2 AÑOS	51 (68%)	19 (50%)	
<i>TEMPORALIDAD</i>			0,5
IMPREDECIBLE	92 (59%)	19 (50%)	
A TEMPORADAS	39 (25%)	10 (16,3%)	
CONTINUO	25 (16%)	9 (23,7%)	
<i>SÍNTOMAS NOCTURNOS</i>	118 (75,6%)	33 (86, 8%)	0,5

Los pacientes con síntomas diurnos estudiamos si presentan o no relación con la comida sin encontrar diferencias en ambos grupos. Analizamos los síntomas nocturnos en ambos grupos (Tabla 8) y evaluamos si le impiden conciliar el sueño, le despierta o ambas cosas. No encontramos diferencias en cuanto a las anteriores características en pacientes con y sin SII.

Como factores precipitantes de la ERGE estudiamos el stress, café, tabaco, alcohol y aumento de peso. Al analizar ambos síntomas juntos, no hay diferencias significativas en cuanto tabaco y alcohol como factor precipitante en pacientes con y sin SII. En cuanto al stress, café y aumento de peso si evidenciamos diferencias significativas en ambos grupos teniendo mayor impacto en pacientes con ERGE asociado a SII (Tabla 9).

Tabla 9: Factores precipitantes de ERGE.

FACTORES PRECIPITANTES	NO SII (N=156)	SII (N=38)	p
<i>EMPEORA CON STRESS</i>	78 (50%)	30 (78,9%)	0,001
<i>EMPEORA CON TABACO</i>	10 (6,4%)	4 (10,5%)	0,6
<i>EMPEORA CON ALCOHOL</i>	55 (35,3%)	8 (21,1%)	0,06
<i>EMPEORA CON CAFÉ</i>	110 (70,5%)	33 (86,8%)	0,04
<i>EMPEORA CON ↑ PESO</i>	30 (19,2%)	16 (42,1%)	0,003

Al estudiar otros síntomas como dolor torácico, eructos, digestión lenta, disfagia, globo, tos, ronquera, saciedad precoz, dolor epigástrico y dispepsia encontramos resultados muy interesantes. Pacientes con ERGE y SII experimentan con mayor frecuencia algunos síntomas como dolor torácico (71% vs. 45% p=0,005), sensación de globo (73,7% vs. 35,9% p<0,001), saciedad precoz (44,73% vs. 20,52% p=0,002) y dispepsia (97,4% vs. 83,3% p=0,025) (Tabla 10).

Para el resto de los síntomas evaluados eructos, pesadez postprandial, disfagia, tos, ronquera y dolor en epigastrio, no encontramos diferencias significativas en ambos grupos (Tabla 11).

Tabla 10: Otros síntomas de ERGE (dolor torácico, globo, saciedad precoz y disfagia).

<i>SÍNTOMAS</i>	NO SII N=156	SII N=38	P
Dolor torácico	71 (45,5%)	27 (71,1%)	0,005
Suele coincidir con ERGE	30 (19,2%)	13 (34,2%)	0,04
Sensación de globo	56 (35,9%)	28 (73,7%)	<0,001
Saciedad precoz	32 (20,5%)	17 (44,7%)	0,002
Dispepsia	130 (83,3%)	37 (97,4%)	0,03

Tabla 11: Otros síntomas de ERGE.

<i>SÍNTOMAS</i>	NO SII N=156	SII N=38	P
Eructos	112 (71,8%)	28 (73,7%)	0,8
Suele coincidir con ERGE	67 (42,9%)	17 (44,7%)	0,8
Pesadez postprandial	125 (80,1%)	34 (89,5%)	0,2
Suele coincidir con ERGE	96 (61,5%)	27 (71,1%)	0,3
Disfagia	28 (17,9%)	11 (28,9%)	0,1
Tos	63 (40,4%)	19 (50%)	0,3
Ronquera	49 (31,4%)	16 (42,1%)	0,2
Dolo epigástrico	29 (18,6%)	12 (31,6%)	0,08

c) Calidad de vida:

Evaluamos parámetros de calidad de vida mediante el cuestionario QOLRAD que incluye 25 ítems combinados en 5 dimensiones: estrés emocional, alteraciones del sueño, vitalidad, problemas con comidas y bebidas y función física/social.

Tanto el score principal como en cada uno de ellos por separado se evidencia una mayor afectación en la calidad de vida en pacientes con ERGE y SII que en aquellos sin SII asociado (Tabla 12).

Tabla 12: Calidad de vida en pacientes con ERGE con y sin SII asociado.

QOLRAD		MEDIA±DT	p
<i>QOLRAD_MEAN_SCORE</i>	NO SII	5,37±1,18	<0,001
	SII	4,27±1,22	
<i>QOLRAD_EMOTI_DISTRESS_SCORE</i>	NO SII	5,19±1,48	
	SII	3,88±1,55	
<i>QOLRAD_FOOD_SCORE</i>	NO SII	4,86±1,31	
	SII	3,80±1,34	
<i>QOLRAD_SLEEP_SCORE</i>	NO SII	5,46±1,31	
	SII	4,62±1,50	
<i>QOLRAD_VITALITY_SCORE</i>	NO SII	5,20±1,46	
	SII	3,93±1,36	
<i>QOLRAD_PHYSICAL_SOCIAL_SCORE</i>	NO SII	5,88±1,16	
	SII	4,87±1,41	

d) Distrés psicológico:

El Distrés psicológico lo evaluamos mediante el cuestionario SCL90R. Las puntuaciones obtenidas en cada una de las nueve dimensiones o perfiles psicopatológicos explorados (somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, ira-hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo) se detallan a continuación (Figura 3). Éstas se expresan como puntuación directa y como puntuación “T” (escala típica normalizada con una media 50 y

desviación típica 10, de modo que entre 40 y 60 se encuentra el 68% de la muestra normativa y entre el 30 y 70% el 95%),

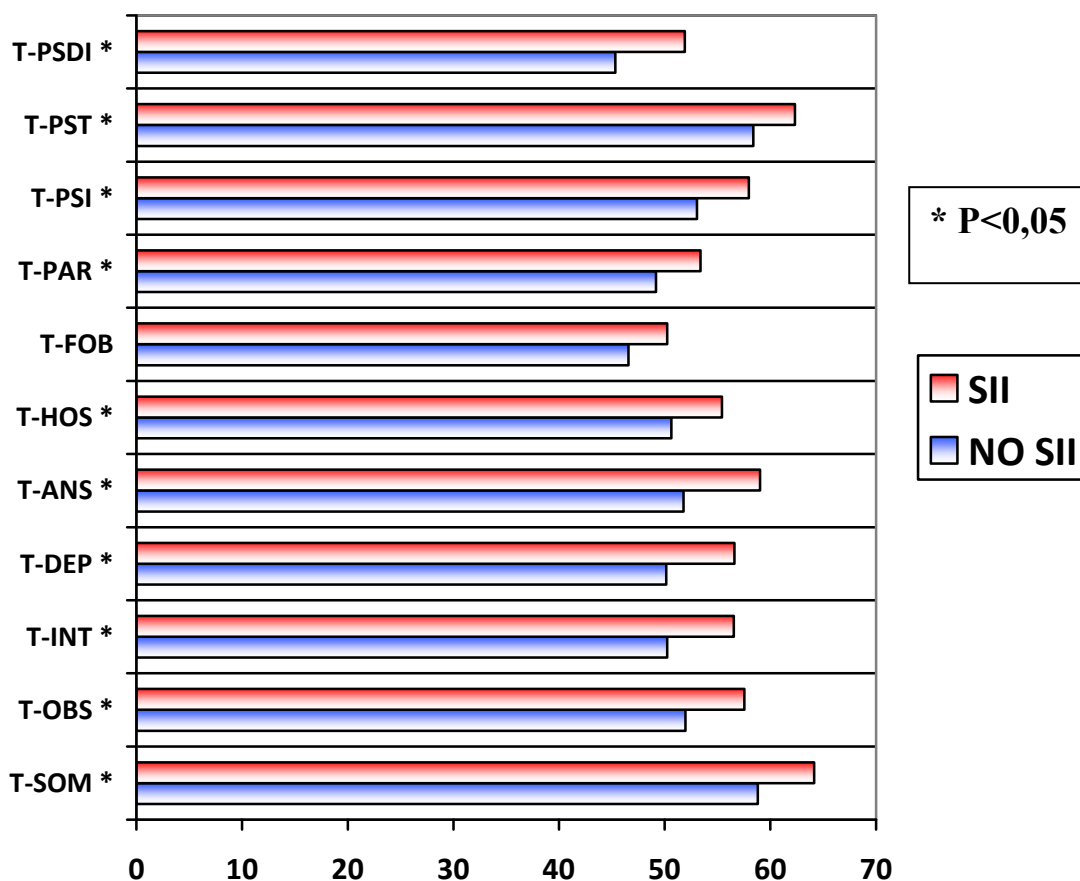


FIGURA 3: Puntuaciones T del SCL-90.

Los pacientes con ERGE y SII obtienen puntuaciones mayores en todas las dimensiones en comparación con pacientes sin SII; es más, dichos pacientes presentan una somatización y ansiedad moderada (dado que sus puntuaciones “T” están en torno a 60).

Concretamente el grupo ERGE y SII presentan una puntuación en la dimensión somatización muy superior al grupo sin SII estadísticamente significativa (T-SOM: $64,16 \pm 9,50$ vs $58,82 \pm 9,52$ $P < 0,001$) y lo mismo ocurre con la ansiedad (T-ANS: $59,04 \pm 12,01$ vs $51,79 \pm 11,69$ $P < 0,001$).

De manera global, los pacientes con SII presentan puntuaciones significativamente mayores en el índice global de gravedad que aquellos sin SII (PSI: 57,96±13,7 vs 53,06±14,6, P<0,05), debido al mayor número total de síntomas reconocidos (PST: 62,34±13,30 vs 58,39±13,55 P<0,05) y a su mayor intensidad (PSDI: 51,91±11,14 vs 45,32±10,86 P<0,001).

Posteriormente, todas las variables estadísticamente diferentes en el análisis bivariante se incluyen en modelo multivariante. Se construye un modelo de regresión logística para evaluar si alguna de las características mencionadas predice de forma independiente la asociación con SII. La presencia de sensación de globo se asocia directamente con ERGE y SII (OR 5,2; 2,2-12,3) mientras que un mayor tiempo de evolución se asocia inversamente con la presencia de ERGE y SII (OR 0,3; 0,1-0,8).

e) Datos endoscópicos:

De los 194 pacientes, 122 acuden a realizarse una panendoscopia oral y 72 pacientes se realizan pruebas esofágicas funcionales.

Revisamos en los pacientes que acuden a la unidad de motilidad si tienen gastroscopia previa. De los 72 pacientes, 58 disponen de panendoscopia oral previa, así disponemos de datos endoscópicos de 180 pacientes. Recopilamos a todos los pacientes con ERGE erosiva en un mismo grupo frente al resto de pacientes que no presentan ERGE erosiva. Así la distribución según los hallazgos endoscópicos es la siguiente (tabla 13).

Tabla 13: Datos endoscópicos.

ENDOSCOPIA	NO SII=147	SII=33	P
<i>EROSIVA</i>	34 (23,1%)	2 (6,1%)	0,029
<i>NO EROSIVA</i>	113 (76,9%)	31 (93,9%)	

f) Alteraciones manométricas.

De los 194 pacientes, 72 acuden a realizarse pruebas de función esofágica. Además en los 122 pacientes que se realizan panendoscopia oral revisamos si disponen de manometría. Finalmente se realiza el análisis con 70 pacientes. El resto de pacientes no disponen de todos los datos suficientes y son tratados como casos perdidos.

Analizamos la presión del EEI, la situación del EEI (normal, intratorácico y deslizante) y la presencia de trastorno motor esofágico (TME) (no trastorno, trastorno leve, moderado-grave o específico). Así en pacientes con y sin SII asociado no hay diferencias en cuanto a la presión del EEI (Tabla 14), la situación del EEI (Tabla 15) y la presencia o no de TME (Tabla 16).

Tabla 14: Presión del Esfínter Esofágico Inferior.

PRESIÓN EEI	MEDIA	P
<i>NO SII</i>	8,848±6,05	0,956
<i>SII</i>	8,943±3,91	

Tabla 15: Situación del Esfínter Esofágico Inferior.

SITUACIÓN EEI	NO SII	SII	P
<i>NORMAL</i>	41 (73,2%)	10 (71,4%)	0,838
<i>INTRATORÁCICO</i>	13 (23,2%)	3 (21,4%)	
<i>DESLIZANTE</i>	2 (3,6%)	1 (7,1%)	

Tabla 16: Trastorno motor esofágico

TME	NO SII	SII	P
<i>NO</i>	24 (43,6%)	5 (35,7%)	0,885
<i>LEVE</i>	20 (36,4%)	5 (35,7%)	
<i>MODERADO-GRAVE</i>	2 (3,6%)	1 (7,1%)	
<i>ESPECÍFICO</i>	9 (16,4%)	3 (21,4%)	

g) Alteraciones pHmétricas.

De los 194 pacientes, 72 acuden a realizarse pruebas de función esofágica. Además en los 122 pacientes que se realizan panendoscopia oral revisamos si disponen de pHmetría. Finalmente se realiza el análisis con 65 pacientes. El resto de pacientes no disponen de todos los datos suficientes y son tratados como casos perdidos.

Consideramos RGE patológico cuando el porcentaje de exposición de ácido en esófago distal es igual o superior al 5%. Así evidenciamos que pacientes con ERGE y SII presentan de manera significativa un RGE no patológico (Figura 4). No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto al número de episodios de reflujo, episodio más largo en bipedestación y en decúbito, pero pacientes con ERGE sin SII, presentan de manera significativa un mayor porcentaje de exposición al ácido a nivel distal y un mayor índice *DeMeester* (Tabla 17).

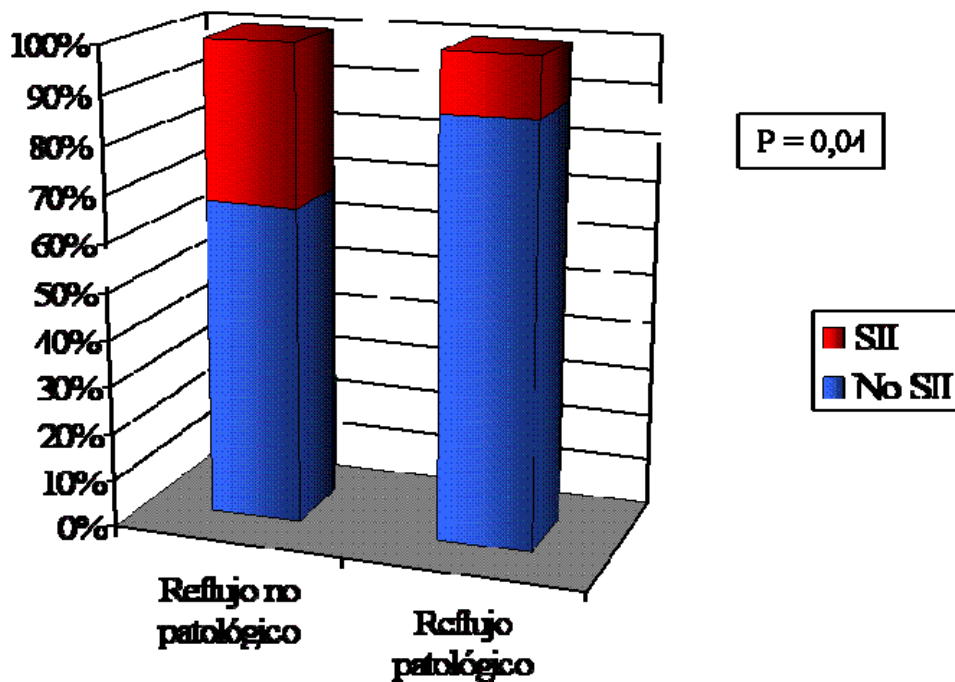


Figura 4: Reflujo gastroesofágico en pacientes con y sin SII.

Tabla 17: Datos pHmétricos.

PHMETRÍA		SII (criterios Roma III)		P
		No	Si	
<i>NºEPISODIOS</i>	Mediana	121	30	0,144
	Percentil 25	73	20	
	Percentil 75	193	190	
<i>MÁS LARGO EN BIPEDESTACIÓN</i>	Mediana	8	4	0,106
	Percentil 25	4	2	
	Percentil 75	12	11	
<i>MAS LARGO EN DECÚBITO</i>	Mediana	7	2	0,052
	Percentil 25	1	1	
	Percentil 75	41	6	
<i>EXPOSICION EN ESÓFAGO DISTAL</i>	Mediana	9,450	1,900	0,048
	Percentil 25	4,000	0,600	
	Percentil 75	18,250	10,400	
<i>DeMeester</i>	Mediana	34,5	7,2	0,026
	Percentil 25	15,2	3,1	
	Percentil 75	69,7	40,6	

XVII. DISCUSIÓN

Son muchos los estudios que caracterizan a la ERGE en su gran abanico de manifestaciones clínicas, hallazgos endoscópicos y registros funcionales. Sin embargo, en la literatura publicada hasta la fecha no existen estudios que evalúen las características clínicas de la ERGE asociada al SII.

En la práctica clínica muchos gastroenterólogos tienen la percepción de que la ERGE asociada al SII presenta unas características clínicas distintas, pero esta impresión no es sostenida por ninguna evidencia científica.

De ahí surge el interés del presente estudio que pretende demostrar que la ERGE asociada al SII presenta características clínicas diferentes a la ERGE aislada. Así podemos en la consulta identificar por el perfil sintomático a un subgrupo de pacientes con ERGE asociado al SII que se van a comportar de un modo diferente al resto de pacientes con ERGE.

Nuestro estudio muestra que la ERGE asociada al SII presenta diferencias clínicas con la ERGE no asociada al SII, con diferencias en el fenotipo sintomático y sugiere diferencias en el fenotipo endoscópico y pHmétrico.

Estudios poblacionales muestran que la asociación de ERGE y SII es mayor que la prevista por el azar (1-7). La prevalencia de SII en pacientes diagnosticados de ERGE es claramente más elevada que cada una de ellas por separado en la comunidad.

En nuestro estudio la prevalencia de SII, definida según los criterios de *Roma III*, en pacientes con ERGE es del 19,6%, en el rango bajo del 19-71% comunicado en la literatura (2;5;6;14;205;206;208). Esta baja prevalencia puede deberse a la aplicación estricta de los criterios de *Roma III*, ya que un 19,6% adicional no cumple estrictamente los criterios pero presenta clínicamente suficientes similitudes para que pudieran considerarse como tal. En cualquier caso, este 19,6% es superior a la prevalencia de SII reportada en nuestro país por *Mearin y col* (125) y que varía en función de los criterios empleados 10,3% (*Maining*), 12,1% (*Roma I*) y 3,3% (*Roma II*) (125). Aún no hay datos sobre cuál es la prevalencia del SII de acuerdo con los nuevos criterios de *Roma III* aunque, dado que son menos restrictivos que los de *Roma II*, es de suponer que las cifras se acercarán más a las obtenidas previamente por *Roma I*.

Existe una importante variabilidad en la prevalencia de SII en pacientes con ERGE (19-71%) tal y como muestran los estudios citados (2;5;6;14;205;206;208).

Esta variabilidad puede deberse a las diferencias en los criterios empleados para el diagnóstico de ERGE y, sobre todo, a los distintos criterios diagnósticos utilizados para el SII (*Maining, Roma I, Roma II*).

Como antes he mencionado, de los 194 pacientes, 38 de ellos cumple estrictamente los criterios de *Roma III*, lo que supone una prevalencia del 19,6% pero otros 38 pacientes presentan dolor abdominal de seis o más meses de evolución, que en los últimos tres meses se ha presentado al menos 3 veces al mes y cumple uno de los 3 criterios siguientes: mejora con la evacuación y/o eliminación de gases, se asocia a un cambio en la consistencia de las heces o se asocia a un cambio en el ritmo intestinal. Es decir, otros 38 pacientes, un 19,6% restante no cumplen estrictamente todos los criterios de *Roma III*, pero presentan las suficientes similitudes como para poder considerarse SII, por ello precisamente nuestra prevalencia se encuentra en el rango bajo de la reportada.

El único estudio que emplea criterios similares a los nuestros, *Roma III*, es el de *Lee SY y col (14)* cuya prevalencia reportada de SII en ERGE es del 24%, levemente superior a la nuestra.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre la edad y el solapamiento de ERGE/SII al igual que los resultados publicados hasta la fecha por los distintos grupos de trabajo *Jung y col (1)*, *Lee SY y col (14)* y *Fujiwara y col (233)*.

El grupo ERGE y SII presenta un claro predominio femenino (73,7% vs 53,3% $P= 0,026$) al igual que los datos publicados por el grupo de *Fujiwara (233)*. No ocurre lo mismo con los resultados de *Jung y col (1)* y de *Lee SY y col (14)* que no encuentran diferencias en cuanto al sexo. En realidad esto no explica nada porque el sexo femenino se asocia al SII (234) y simplemente puede ser determinante para la asociación de ambos trastornos.

Múltiples estudios han demostrado que el IMC es factor de riesgo para la ERGE (16;38-43), pero en nuestro estudio, no hemos encontrado que lo sea para la asociación ERGE y SII, al igual que los resultados publicados por *Lee SY y col (14)*, *Fujiwara y col (233)* y *Schumulson M y col (15)*.

Al analizar el resto de las características demográficas estudiadas estado civil, nivel educativo y hábito tabáquico ambos grupos (ERGE con SII y sin SII) son homogéneos y no encontramos diferencias.

Por tanto, las características demográficas no marcan ninguna razón para la asociación ni sugieren rasgos distintivos. No ocurre lo mismo con las características

clínicas que si sugieren un perfil sintomático característico en pacientes con ERGE y SII como a continuación voy a exponer.

La ERGE es una enfermedad muy heterogénea en su expresión clínica. Por ello, nos cuestionamos en este estudio si los pacientes que tienen un SII presentan una sintomatología de reflujo diferente. Como anteriormente he comentado no existen estudios que evalúen las características clínicas de la ERGE asociada al SII y, sin embargo, en la práctica clínica muchos gastroenterólogos perciben que dicha asociación presenta unas características clínicas distintas. Esta impresión es el inicio y motor del presente estudio cuya hipótesis y objetivos lo hemos podido demostrar con los siguientes resultados.

Los pacientes con ERGE y SII aunque presentan los mismos síntomas cardinales que los pacientes con ERGE aislada (pirosis y regurgitación ácida), se expresan de forma ligeramente diferente, y tienden a presentar, menor tiempo de evolución.

Padecen más a menudo ambos síntomas de forma simultánea que de forma aislada y suelen reconocer un factor precipitante de estos síntomas con mayor frecuencia que los que no asocian SII, fundamentalmente el stress, café y aumento de peso.

Llama la atención como estos pacientes reconocen con más frecuencia síntomas atípicos de ERGE, más cercanos a los trastornos funcionales como el dolor torácico, presencia de globo y dispepsia. Siguiendo esta línea, aunque utilizando una metodología algo diferente, *Lee KJ y col (224)* evidencia que la pirosis funcional se asocia al SII y a síntomas atípicos de ERGE como dolor torácico, sensación de globo, tos crónica y dolor de garganta. Sin embargo, no existen otros estudios que analicen el amplio perfil sintomático de ERGE asociado a SII como el que hemos realizado.

Tomando todo en conjunto, el perfil de los síntomas de reflujo en pacientes con ERGE asociada a SII se acerca mucho más al patrón de otros síntomas de los trastornos funcionales, sugiriendo que la mayor asociación por azar estaría en relación con una sobreexpresión de pacientes con pirosis funcional (síntomas no relacionados con reflujo patológico).

De acuerdo con los criterios *Roma III*, en la actualidad se considera que los trastornos funcionales esofágicos consisten en síntomas crónicos que tipifican enfermedades esofágicas, los cuales carecen de una base estructural o metabólica identificable. Estos trastornos se clasifican en cuatro tipos, y la pirosis funcional es uno de ellos.

Al estudiar factores de riesgo de la asociación ERGE y SII encontramos resultados que apoyan nuestra teoría. En nuestro estudio el stress es claro factor de riesgo de la asociación y empeora significativamente la sintomatología, coincidiendo con los resultados publicados hasta la fecha (1;14;224). Los pacientes con ERGE y SII presentan un grado de ansiedad y somatización muy superior al resto de los pacientes, rasgo característico de pacientes con pirosis funcional.

Como cabría esperar, al evaluar parámetros de calidad de vida mediante el cuestionario QOLRAD, los pacientes con ERGE y SII presentan una mayor afectación en ésta, coincidiendo con los resultados reportados por *Balboa y col* (231) y por *Kaji M y col* (232).

Aunque el objetivo de nuestro estudio es evaluar el perfil sintomático de los pacientes con ERGE / SII y, teniendo en cuenta que el tamaño muestral no es suficiente para realizar un análisis detallado de las características endoscópicas y funcionales, los resultados obtenidos sugieren un fenotipo característico. Los pacientes con ERGE y SII presentan en su mayoría integridad en la mucosa esofágica, una manometría esofágica normal y reflujo gastroesofágico no patológico, fenotipo correspondiente al de la pirosis funcional de acuerdo con los criterios de *Roma III*. Revisando la literatura publicada hasta la fecha existen dos estudios que evalúan el fenotipo endoscópico y funcional de pacientes con ERGE y SII. El primero de *Smart HL y col* (4) reporta esofagitis macroscópica en el 36%, esofagitis microscópica (mucosa de aspecto normal pero la histología refleja componente inflamatorio) en el 44% y ERGE no erosiva en el 20% de los pacientes. Evidencian una reducción de la presión del EEI y reflujo patológico en el 50% de los pacientes. Hay que destacar que el tamaño muestral es más pequeño que el nuestro (25 pacientes), que emplean para el diagnóstico de SII distintos criterios, los de *Maining*, que son menos restrictivos y por tanto, no podemos comparar estos resultados con los nuestros. No obstante llama la atención en este estudio el alto porcentaje de esofagitis tanto macroscópica como microscópica y, no hacen mención, de los criterios empleados para definir la esofagitis microscópica. Nuestros resultados se asemejan más a los publicados recientemente por *Lee KJ y col* (224) que evidencian una prevalencia del SII del 26% en ERGE erosiva, 35% en ERGE no erosiva y 39% en pacientes con pirosis funcional .Por tanto hasta un 73% de los pacientes con SII no presentan ERGE erosiva según estos resultados.

Nuestro trabajo muestra algunos aspectos clínicos relevantes cuya importancia radica en su aplicación a la práctica clínica diaria en las consultas del especialista. Como antes he mencionado, la ERGE y el SII son las enfermedades digestivas más prevalentes en la población general. En España un 10% de la población sufre síntomas típicos de reflujo al menos un día a la semana (27) mientras la prevalencia del SII se sitúa en torno al 2-12% (125). Cuando ambas patologías se asocian aumenta considerablemente su prevalencia; cabría mantener la hipótesis, de acuerdo con nuestros resultados, de todos los pacientes con ERGE y SII, un 10% de ellos presentarán un tipo de reflujo convencional en cuanto a síntomas, endoscopia, pruebas funcionales y respuesta a IBPs por el mecanismo fisiopatológico ya conocido, mientras que el resto de pacientes, que en realidad son los responsables del incremento en la prevalencia, van a presentar el perfil sintomático descrito con un fenotipo endoscópico y funcional característico; integridad en la mucosa esofágica, manometría y pHmetría generalmente sin alteraciones y peor respuesta a los IBPs, es decir pirosis funcional. El mecanismo fisiopatológico de este reflujo todavía no está claro y podría ser por una hiperalgesia visceral ente otros factores.

Por tanto, atendiendo a nuestros resultados, podemos confirmar que la ERGE asociada al SII presenta características clínicas diferentes con un perfil sintomático y un fenotipo endoscópico y funcional característico más próximo a los trastornos funcionales, pirosis funcional, que al reflujo convencional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones que es conveniente matizar a la hora de valorar sus conclusiones.

Las principales limitaciones están en relación con la muestra a estudio. Principalmente lo constituye el tamaño muestral, que quizás no ha sido suficiente para que algunos datos alcancen significación estadística y es insuficiente para realizar un análisis detallado de los datos manométricos y pHmétricos. No obstante el tamaño muestral está ajustado para evaluar nuestro objetivo principal, perfil sintomático, y en ningún caso limita las principales conclusiones.

La información es obtenida a través de cuestionarios autoadministrables, lo que podría relacionarse con una sobreestimación de los resultados ya que es conocido que los individuos que aceptan participar en estudios de estas características son más proclives a comunicar síntomas de cualquier naturaleza (235;236).

XVIII. CONCLUSIONES

- La prevalencia de SII en pacientes diagnosticados de ERGE es del 19,6%
- La ERGE asociada al SII presenta diferencias clínicas con la ERGE no asociada al SII, con diferencias en el fenotipo sintomático y sugiere diferencias en el fenotipo endoscópico y pHmétrico.
- Pacientes con ERGE y SII padecen más a menudo, de forma simultánea, pirosis y regurgitación ácida que de forma aislada. Suelen reconocer un factor precipitante de estos síntomas con mayor frecuencia y tienden a presentar, menor tiempo de evolución.
- Estos pacientes reconocen con más frecuencia síntomas atípicos de ERGE, más cercanos a los trastornos funcionales, como el dolor torácico, presencia de globo y dispepsia.
- El perfil de los síntomas de reflujo en pacientes con ERGE asociada a SII se acerca mucho más al patrón de otros síntomas de los trastornos funcionales, pirosis funcional que al reflujo convencional.
- Los pacientes con ERGE y SII presentan en su mayoría integridad en la mucosa esofágica, una manometría esofágica normal y reflujo gastroesofágico no patológico.
- Por todo ello, la ERGE asociada al SII, presenta características clínicas diferentes con un perfil sintomático y un fenotipo endoscópico y funcional característico, más próximo a los trastornos funcionales, sugiriendo que la mayor asociación por azar estaría en relación con una sobreexpresión de pacientes con pirosis funcional.

XIX. APÉNDICE. CUESTIONARIOS

ANEXO 1. GERQ

ANEXO 2. QoLRAD

ANEXO 3. SLC 90

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LOS ÁNGELES

Anexo 1. GERQ.

EDAD:

Sexo: Hombre / Mujer



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

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 18 en la página 3.
2. Sí. Por favor conteste a las siguientes preguntas.

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

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

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

- 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.

4. El día que tiene ardor en el pecho ¿Cuántas veces le sucede en el mismo día?

1. Un episodio.
2. 2 o 3 episodios.
3. 4 o 5 episodios.
4. Más de 5 episodios.

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

Leve: puedo ignorarlos si no pienso en ellos.

Moderado: no puedo ignorarlos, pero no hacen que cambie mi forma de vivir y lo que hago.

Grave: hacen que cambie mi forma de vivir y lo que hago.

Muy grave: hacen que cambie mucho mi forma de vivir y lo que hago.

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

- No. 2. Si.

7. En el último año ¿Le impiden conciliar el sueño los ardores en el pecho?

1. No. 2. Si

En el último año ¿Se relaciona el ardor en el pecho con las comidas?

1. Si, solo ocurren después de las comidas.
2. Si, frecuentemente se relacionan con las comidas.
3. Si, alguna vez aparece después de las comidas.
4. No, nunca aparecen después de las comidas.

En el último año cuando tiene ardor en el pecho ¿le ocurre a temporadas?

1. No, ocurre a días sueltos.
2. De 1 a 2 semanas con ardor.
3. De 2 semanas a 1 mes con ardor.
4. De 1 a 3 meses con ardor.
5. Periodos más largos.

El ardor en el pecho ¿le aparece siempre a la misma hora del día?(marque todas las que proceda)

1. Siempre por la noche.
2. Siempre por la mañana.
3. Siempre por la tarde.
4. Siempre por la mañana y por la tarde.
5. De forma impredecible.

11. En el último año ¿Se relaciona el ardor en el pecho con situaciones de estrés?

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

12. Habitualmente, ¿El ardor de pecho le empeora cuando toma café, chocolate o grasas?

1. No.
2. Si.

13. Habitualmente, ¿El ardor de pecho le empeora al fumar?

1. No fumo.
2. No me empeora.
3. Si me empeora.

14. Habitualmente, ¿Le empeora el ardor de pecho al beber alcohol?

1. No bebo alcohol.
2. No me empeora.
3. Si me empeora.

15. En el último año ¿aparece o empeora el ardor en el pecho cuando aumenta de peso?

1. No.
2. Si.

16. En el último año ¿Ha recibido tratamiento para el ardor en el pecho?

1. No.
2. Si, escriba el nombre

17. ¿Le alivia este tratamiento el ardor en el pecho?

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

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.

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

1. No. Por favor pase a la pregunta 36 en la página 4.
2. Si. Por favor conteste las siguientes preguntas.

19. El ardor de pecho y la regurgitación ácida ¿ocurren siempre al mismo tiempo?

1. No.
2. Si: Por favor pase a la pregunta 36 en la página 4.

20. 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.

21. 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.

22. El día que tiene regurgitación ácida ¿Cuántas veces le ocurre en el mismo día?

1. Un episodio.
2. 2-3 episodios.
3. 4-5 episodios.
4. Más de 5 episodios.

23. En general ¿Cómo son de molestos la regurgitación ácida?

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

24. En el último año ¿Le han despertado alguna vez la regurgitación ácida por la noche?

1. No.
2. Si.

25. En el último año ¿Le impiden conciliar el sueño la regurgitación ácida?

1. No.
2. Si.

26. En el último año ¿Se relaciona la regurgitación ácida con las comidas?

1. Si, solo ocurren después de las comidas.
2. Si, frecuentemente se relacionan con las comidas.
3. Si, alguna vez aparece después de las comidas.
4. No, nunca aparecen después de las comidas.

27. En el último año cuando tiene regurgitación ácida ¿le ocurre a temporadas?

1. No, ocurre a días sueltos.
2. De 1 a 2 semanas.
3. De 2 semanas a 1 mes.
4. De 1 a 3 meses.
5. Periodos más largos.

28. La regurgitación ácida ¿le aparece siempre a la misma hora del día? (Marque todas las que proceda)

1. Siempre por la noche.
2. Siempre por la mañana.
3. Siempre por la tarde.
4. Siempre por la mañana y por la tarde.
5. De forma impredecible.

29. En el último año ¿Se relaciona la regurgitación ácida con situaciones de estrés?

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

30. Habitualmente, ¿La regurgitación ácida aparece cuando toma café, chocolate o grasas?

1. No.
2. Si.

31. Habitualmente, ¿La regurgitación ácida empeora al fumar?

1. No fumo.
2. No me empeora.
2. Si me empeora.

32. Habitualmente, ¿La regurgitación ácida empeora al beber alcohol?

1. No bebo alcohol.
2. No me empeora.
3. Si me empeora.

33. En el último año, ¿aparece o empeora la regurgitación ácida cuando aumenta su peso?

1. No.
2. Si.

34. En el último año ¿Ha recibido tratamiento para la regurgitación ácida?

1. No.
2. Si, escriba por favor el nombre:

35. ¿Le alivia este tratamiento la regurgitación ácida?

1. Si.
2. No.

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.

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

1. No. Por favor pase a la pregunta 39 en la página 5.
2. Si. Por favor conteste las siguientes preguntas.

37. ¿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.

38. ¿Se relaciona el dolor en el pecho con el ardor de pecho o la regurgitación ácida?

1. No, aparece aislado.
2. Si, se relaciona con el ardor de pecho.
3. Si, se relaciona con la regurgitación ácida.
4. Si, se relaciona con ambas dos situaciones.

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)

39. ¿Ha tenido dificultad para tragar en el último año?

1. No: Por favor pase a la pregunta 41 en la página 5.
2. Si: Por favor conteste las siguientes preguntas.

40. ¿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.

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

1. No.
2. Si.

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

1. No.
2. SI.

43. En el último año, ¿Ha tenido problemas de voz (ronquera/ afonía)?

1. Nunca, pase a la pregunta 45 página 6.
2. Muy pocas veces.
3. Algunas veces.
4. Siempre.

44. ¿Cuando tiene ronquera o afonía, en qué momento del día le ocurre con más intensidad?

1. Siempre por la mañana y mejora a lo largo del día.
2. Siempre por la mañana y se mantiene igual.
3. Siempre por la tarde y mejora a lo largo de la tarde.
4. Por la mañana y por la tarde y mejora a lo largo de la tarde.
5. Durante todo el día está igual.

45. En el último año ¿Presenta eructos?

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

46. En el último año ¿Sus digestiones son lentas?

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

47. En el último año ¿Le sube hasta la boca los alimentos sin tener ganas de vomitar (regurgitación alimentaria)?

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

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

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

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

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

A continuación marque con una X la frecuencia con que presenta ardor de pecho o regurgitación junto con los siguientes síntomas.

50. El ardor de pecho se relaciona con:

	1.NUNCA	2.MUY POCAS VECES	3.ALGUNAS VECES	4.SIEMPRE
a)ERUCTOS				
b)DIGESTIÓN LENTA				
c)REGURGITACIÓN ALIMENTARIA				

51. La regurgitación ácida se relaciona con :

	1.NUNCA	2.MUY POCAS VECES	3.ALGUNAS VECES	4.SIEMPRE
a)ERUCTOS				
b)DIGESTIÓN PESADA				
c)REGURGITACIÓN ALIMENTARIA				
d)GANAS DE VOMITAR				

52. ¿Tiene la sensación de estar demasiado lleno después de una comida de cantidad normal?

1. No.
2. Si.

53. ¿Con qué frecuencia le resulta difícil terminar la comida de cantidad normal?

1. Nunca me resulta difícil terminar la comida.
2. Aproximadamente una vez al mes.
2. Aproximadamente una vez a la semana.
3. Varias veces a la semana.
5. Diariamente.

54. En los últimos 3 meses ¿Ha tenido dolor o ardor en alguna parte de su abdomen?

1. No. Por favor pase a la pregunta 63 en la página 8.
2. Si. Por favor conteste las siguientes preguntas.

55. ¿Dónde se localiza el dolor o ardor en su abdomen?

1. Por encima del ombligo pero no en el pecho.
2. Por debajo del ombligo.
3. Por todas partes.

56. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia ha tenido dolor o ardor en el abdomen?

1. Menos de un día al mes.
2. Un día al mes.
3. Dos o tres días al mes.
4. Un día a la semana.
5. Más de un día a la semana.
6. Todos los días.

57. ¿Ha tenido este dolor o ardor durante 6 meses o más?

1. No
2. Si

58. Por lo general, ¿qué tan intenso es el dolor o ardor en su abdomen?

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

59. ¿Este dolor o ardor se modifica al comer?

1. No se modifica.
2. Mejora.
3. Empeora.

60. ¿Este dolor o ardor mejora o desaparece después de la evacuación o de eliminar de gases?

1. Nunca.
2. Algunas veces.
3. La mayoría de las veces
4. Siempre.

61. ¿Este dolor o ardor comenzó coincidiendo con un cambio en su hábito intestinal?

1. No.
2. Si.

62. ¿Este dolor o ardor comenzó coincidiendo con un cambio en la forma de las heces?

1. No.
2. Si.

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

63. ¿Alguna vez le han operado o dilatado el esófago?

1. No.
2. Sí, me han operado.
3. Si, me han dilatado.

64. ¿Algún miembro de su familia (madre, padre, hermanos, hermanas, hijos) ha tenido ardores en el pecho o enfermedad del estómago o esófago?

1. No.
2. Si ¿Qué problema?

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.

65. ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos (como mínimo un cigarrillo por día durante 30 días)?

1. No.
2. Si.
 - a) ¿A qué edad comenzó?
 - b) ¿Cuándo dejó de fumar?
 - c) El día que más fuma, ¿cuántos cigarrillos fuma?
 - d) ¿Cuántos cigarrillos fuma habitualmente por día?

66. ¿Bebe café?

1. No.
2. Si.
 - a) ¿Descafeinado o normal?
 - b) ¿Cuántas tazas al día habitualmente?

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

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

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

68. Estado civil:

1. Casado/a.
2. Soltero/a.
3. Viudo/a.
4. Divorciado/a.
5. Separado/a.
6. Otros.

Anexo 2. QoLRAD

CUESTIONARIO PARA PACIENTES CON SÍNTOMAS DE ARDOR DE ESTÓMAGO

LEA ESTO ATENTAMENTE ANTES DE RESPONDER A LAS PREGUNTAS

En las siguientes páginas encontrará algunas preguntas en relación a cómo se ha sentido por sus síntomas de ardor de estómago o regurgitación ácida.

El ARDOR DE ESTÓMAGO se define como una sensación de quemazón que sube del estómago o de la parte baja del pecho hacia el cuello.

La REGURGITACIÓN ÁCIDA se define como un líquido de sabor ácido que le vuelve a la garganta o a la boca.

Responda a estas preguntas con la mayor franqueza posible. En cada pregunta marque la casilla que mejor describa cómo se ha sentido DURANTE LA SEMANA PASADA.

72. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO CANSADO O ABATIDO A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
73. ¿Cuántas veces durante la semana pasada EVITÓ INCLINARSE A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
74. ¿Durante la semana pasada, cuánto ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA TUVO POR COMER O BEBER?
1. Muchísimo
 2. Mucho
 3. Una cantidad moderada
 4. Algo
 5. Poco
 6. Casi nada
 7. Nada

75. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO INDISPUESTO EN GENERAL A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
76. ¿Cuántas veces durante la semana pasada TUVO QUE COMER MENOS DE LO HABITUAL A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
77. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha tenido ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA QUE NO LE PERMITIERON REALIZAR ACTIVIDADES CON SU FAMILIA O AMIGOS?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
78. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha tenido FALTA DE ENERGÍA A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
79. ¿Cuántas veces durante la semana pasada tuvo DIFICULTAD PARA DORMIR POR LA NOCHE A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

80. ¿Cuántas veces durante la semana pasada EL ARDOR DE ESTÓMAGO O LA REGURGITACIÓN ÁCIDA LE IMPIDIÓ COMER ALIMENTOS O APERITIVOS QUE LE APETECÍAN?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
81. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se SINTIÓ CANSADO O ABATIDO COMO CONSECUENCIA DE LA FALTA DE SUEÑO DEBIDA AL ARDOR DE ESTÓMAGO O A LA REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
82. ¿Cuántas veces durante la semana pasada EL ARDOR DE ESTÓMAGO O LA REGURGITACIÓN ÁCIDA LE DESPERTARON POR LA NOCHE Y LE IMPIDIERON VOLVERSE A DORMIR?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
83. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO DESANIMADO O ANGUSTIADO A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

84. ¿Cuántas veces durante la semana pasada EL ARDOR DE ESTÓMAGO O LA REGURGITACIÓN ÁCIDA HICIERON QUE LOS ALIMENTOS LE PARECIERAN POCO APETECIBLES?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
85. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO FRUSTRADO O IMPACIENTE A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
86. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO ANSIOSO O PREOCUPADO A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
87. ¿Durante la semana pasada, en qué medida HA TENIDO ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA COMO CONSECUENCIA DE HABER COMIDO ALIMENTOS O APERITIVOS QUE NO PODÍA TOLERAR?
1. Muchísimo
 2. Mucho
 3. Una cantidad moderada
 4. Algo
 5. Poco
 6. Casi nada
 7. Nada
88. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha sentido PREOCUPACIÓN O TEMOR POR SU SALUD A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

89. ¿Cuántas veces durante la semana pasada NO SE DESPERTÓ POR LA MAÑANA FRESCO Y DESCANSADO A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
90. ¿En qué medida durante la semana pasada EL ARDOR DE ESTÓMAGO O LA REGURGITACIÓN ÁCIDA HAN HECHO QUE SE SIENTA IRRITABLE?
1. Muchísimo
 2. Mucho
 3. Una cantidad moderada
 4. Algo
 5. Poco
 6. Casi nada
 7. Nada
91. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha EVITADO CIERTOS ALIMENTOS, BEBIDAS O REFRESCOS A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
92. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha TENIDO PROBLEMAS AL CONCILIAR EL SUEÑO A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
93. ¿Cuántas veces durante la semana pasada se ha SENTIDO FRUSTRADO PORQUE LA CAUSA EXACTA DE SUS SÍNTOMAS NO ES CONOCIDA Y POR TENER AÚN TANTO ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

94. ¿Cuántas veces durante la semana pasada ha tenido DIFICULTAD EN SUS RELACIONES CON LOS AMIGOS O LA FAMILIA A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
95. ¿Cuántas veces durante la semana pasada no PUDO REALIZAR SUS ACTIVIDADES DIARIAS (INCLUYENDO TANTO EL TRABAJO FUERA DE CASA COMO LAS TAREAS DOMÉSTICAS) A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
96. ¿Cuántas veces durante la semana pasada no PUDO REALIZAR SUS ACTIVIDADES FÍSICAS NORMALES (INCLUYENDO DEPORTES, ACTIVIDADES DE OCIO Y PASEOS FUERA DE CASA) A CAUSA DE ARDOR DE ESTÓMAGO O REGURGITACIÓN ÁCIDA?
1. Todo el tiempo
 2. La mayor parte del tiempo
 3. Bastantes veces
 4. Algunas veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

¡COMPRUEBE QUE HA RESPONDIDO A TODAS LAS PREGUNTAS!

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

ANEXO 3. CUESTIONARIO SLC-90



INSTRUCCIONES PARA EL ENTREVISTADO

Lea atentamente la lista que presentamos en las páginas siguientes. Son problemas o molestias que casi todo el mundo sufre alguna vez. Piense si a usted le ha pasado en las últimas semanas, incluyendo el día de hoy.

Rodee con un círculo...

- cero (0)** si **no ha tenido** esa molestia en absoluto;
- uno (1)** si la ha tenido **un poco** presente;
- dos (2)** si la ha tenido **moderadamente**;
- tres (3)** si la ha tenido **bastante** y
- cuatro (4)** si la ha tenido **mucho o extremadamente**.

Ejemplo:

1 Dolores de cabeza 0 1 ... 2 ... **3** ... 4

La persona que ha contestado el ejemplo en las últimas semanas ha tenido dolores de cabeza bastante.

Al finalizar, compruebe, por favor que todas las frases están contestadas.

HASTA QUÉ PUNTO SE HA SENTIDO MOLESTO POR EL SÍNTOMA...

0 Nada en absoluto	1 Un poco	2 Moderadamente	3 Bastante	4 Mucho o extremadamente
-----------------------	--------------	--------------------	---------------	-----------------------------

COMPRUEBE QUE HA VALORADO TODAS LAS FRASES.

Muchas gracias por su colaboración

RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA

97 Dolores de cabeza.....	0	1	2	3	4
98 Nerviosismo o agitación interior	0	1	2	3	4
99 pensamientos, palabras o ideas no deseadas que no se van de su mente	0	1	2	3	4
100 Sensaciones de desmayo o mareo	0	1	2	3	4
101 Pérdida de deseo o de placer sexual.....	0	1	2	3	4
102 Ver a la gente de manera negativa, encontrar siempre faltas	0	1	2	3	4
103 La idea de que otra persona pueda controlar sus pensamientos	0	1	2	3	4
104 La impresión de que la mayoría de sus problemas son culpa de los demás	0	1	2	3	4
105 La dificultad para recordar las cosas.....	0	1	2	3	4
106 Preocupación acerca del desaseo, el descuido o la desorganización.....	0	1	2	3	4
107 Sentirse fácilmente molesto, irritado o enfadado	0	1	2	3	4
108 Dolores en el corazón o en el pecho.....	0	1	2	3	4
109 Sentir miedo de los espacios abiertos o en la calle	0	1	2	3	4
110 Sentirse bajo de energías o decaído.....	0	1	2	3	4
111 Pensamientos suicidas, o ideas de acabar con su vida.....	0	1	2	3	4
112 Oír voces que otras personas no oyen	0	1	2	3	4
113 Temblores.....	0	1	2	3	4
114 La idea de que uno no se puede fiar de la gente.....	0	1	2	3	4
115 Falta de apetito.....	0	1	2	3	4
116 Llorar fácilmente	0	1	2	3	4
117 Timidez o incomodidad ante el sexo opuesto	0	1	2	3	4
118 La sensación de estar atrapado o como encerrado.....	0	1	2	3	4
119 Tener miedo de repente y sin razón.....	0	1	2	3	4
120 Arrebatos de cólera o ataques de furia que no logra controlar.....	0	1	2	3	4
121 Miedo a salir de casa solo.....	0	1	2	3	4
122 Culparse a sí mismo de todo lo que pasa.....	0	1	2	3	4
123 Dolores en la parte baja de la espalda.....	0	1	2	3	4
124 Sentirse incapaz de hacer las cosas o terminar las tareas.....	0	1	2	3	4
125 Sentirse solo.....	0	1	2	3	4
126 Sentirse triste.....	0	1	2	3	4
127 Preocuparse demasiado por todo	0	1	2	3	4
128 No sentir interés por nada	0	1	2	3	4
129 Sentirse temeroso	0	1	2	3	4
130 Ser demasiado sensible o sentirse herido con facilidad	0	1	2	3	4
131 La impresión de que los demás se dan cuenta de lo que está pensando	0	1	2	3	4
132 La sensación de que los demás no le comprenden o no le hacen caso	0	1	2	3	4
133 La impresión de que otras personas son poco amistosas o que usted no les gusta	0	1	2	3	4
134 Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro de que las hace bien.....	0	1	2	3	4
135 Que su corazón palpite o vaya muy deprisa	0	1	2	3	4
136 Náuseas o malestar en el estómago.....	0	1	2	3	4
137 Sentirse inferior a los demás.....	0	1	2	3	4
138 Dolores musculares.....	0	1	2	3	4
139 Sensación de que las otras personas le miran o hablan de usted	0	1	2	3	4
140 Dificultad para conciliar el sueño.....	0	1	2	3	4

141 Tener que comprobar una y otra vez todo lo que hace	0	1	2	3	4
142 Dificultad en tomar decisiones	0	1	2	3	4
143 Sentir temor de viajar en coche, autobuses, metros o trenes.....	0	1	2	3	4
144 Ahogos o dificultad para respirar.....	0	1	2	3	4
145 Escalofríos, sentir calor o frío de repente	0	1	2	3	4
146 Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le dan miedo	0	1	2	3	4
147 Que se le quede la mente en blanco.....	0	1	2	3	4
148 Entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.....	0	1	2	3	4
149 Sentir un nudo en la garganta	0	1	2	3	4
150 Sentirse desesperanzado con respecto al futuro.....	0	1	2	3	4
151 Tener dificultades para concentrarse.....	0	1	2	3	4
152 Sentirse débil en alguna parte del cuerpo.....	0	1	2	3	4
153 Sentirse tenso o con los nervios de punta	0	1	2	3	4
154 Pesadez en los brazos o en las piernas	0	1	2	3	4
155 Ideas sobre la muerte o el hecho de morir.....	0	1	2	3	4
156 El comer demasiado.....	0	1	2	3	4
157 Sentirse incómodo cuando la gente le mira o habla acerca de usted	0	1	2	3	4
158 Tener pensamientos que no son suyos	0	1	2	3	4
159 Sentir el impulso de pegar, golpear o hacer daño a alguien.....	0	1	2	3	4
160 Despertarse de madrugada.....	0	1	2	3	4
161 Impulsos a tener que hacer las cosas de manera repetida (tocar algo, lavarse...)	0	1	2	3	4
162 Sueño inquieto o perturbado	0	1	2	3	4
163 Tener ganas de romper o estrellar algo	0	1	2	3	4
164 Tener ideas o creencias que los demás no comparten	0	1	2	3	4
165 Sentirse muy cohibido o vergonzoso entre otras personas	0	1	2	3	4
166 Sentirse incómodo entre mucha gente, por ejemplo en el cine, tiendas, etc.....	0	1	2	3	4
167 Sentir que todo requiere un gran esfuerzo.....	0	1	2	3	4
168 Ataques de terror o pánico	0	1	2	3	4
169 Sentirse incómodo o bebiendo en público	0	1	2	3	4
170 Tener discusiones frecuentes	0	1	2	3	4
171 Sentirse nervioso cuando se queda solo	0	1	2	3	4
172 El que otros no le reconozcan adecuadamente sus méritos	0	1	2	3	4
173 Sentirse solo aunque esté con más gente	0	1	2	3	4
174 Sentirse tan inquieto que no puede ni estar sentado tranquilo.....	0	1	2	3	4
175 La sensación de ser inútil o no valer nada.....	0	1	2	3	4
176 Presentimientos de que va a pasar algo malo	0	1	2	3	4
177 Gritar o tirar cosas	0	1	2	3	4
178 Tener miedo de desmayarse en público	0	1	2	3	4
179 La impresión de que la gente intentaría aprovecharse de ud. Si se lo permitiera	0	1	2	3	4
180 Tener pensamientos sobre el sexo que le inquietan bastante.....	0	1	2	3	4
181 La idea de que debería ser castigado por sus pecados o sus errores	0	1	2	3	4
182 Pensamientos o imágenes estremecedoras o que le dan miedo	0	1	2	3	4
183 La idea de que algo serio anda mal en su cuerpo	0	1	2	3	4
184 Sentirse siempre distante, sin sensación de intimidad con nadie.....	0	1	2	3	4
185 Sentimientos de culpabilidad	0	1	2	3	4
186 La idea de que algo anda mal en su mente	0	1	2	3	4

ANEXO 4. HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

Evaluación de las diferencias de la ERGE en pacientes según asocien SII o no.

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SII) son las enfermedades gastrointestinales más prevalentes en la población general. Recientes estudios sugieren una superposición entre el SII y la ERGE mayor que la prevista por el azar. Hasta la fecha la fisiopatología de la ERGE en pacientes con SII todavía no está clara.

Nuestro propósito por tanto va a ser tipificar desde todos los ámbitos posibles la ERGE en estos pacientes y compararla con la ERGE en pacientes no diagnosticados de SII. De esta forma obtendremos datos objetivos de la ERGE asociada al SII y podremos aportar una mayor claridad al mecanismo fisiopatológico de la ERGE.

A usted su médico le ha indicado una endoscopia digestiva alta, una manometría o pmetría que se va a realizar en las condiciones que estaba programada. Le proponemos que colabore en nuestro estudio y para ello sólo le pedimos que autorice recogerle datos clínicos relativos a los síntomas digestivos que usted presenta Después registraremos los hallazgos de la exploración endoscópica o manométrica.

En caso de que usted dé su autorización para recoger información clínica, parte de la existente en su historia será transferida a una base de datos elaborada para tal fin. Este registro se realizará de forma que se mantenga totalmente el anonimato y los datos estén disociados, cumpliendo con lo establecido en la Ley 41/102, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Serán responsables del registro los médicos que participan en este estudio y la titularidad del mismo será pública y para acceso exclusivo de los responsables del estudio. En el futuro la información conseguida con este estudio puede permitir un mejor conocimiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada al SII lo que puede suponer un beneficio para los pacientes afectados de esta enfermedad.

Toda la información resultante de su participación en este estudio será almacenada y analizada en un ordenador y se tratará de forma confidencial según la legislación vigente. Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas médicas. Sin embargo, su nombre no aparecerá en ningún documento.

Yo,

(Nombre y apellidos en Mayúsculas)

.....

He leído la hoja de consentimiento que se me ha entregado
He podido hacer preguntas sobre el estudio
He recibido suficiente información sobre el estudio
He hablado con: MARIA MAGDALENA GARCÍA ARREDONDO

Comprendo que:

Mi participación es voluntaria.
Que este análisis no me supone ningún riesgo adicional ni beneficio adicional.
Que se obtienen datos de mi historial médico.
Que la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en mis cuidados médicos.
Que la información obtenida en este estudio es confidencial.

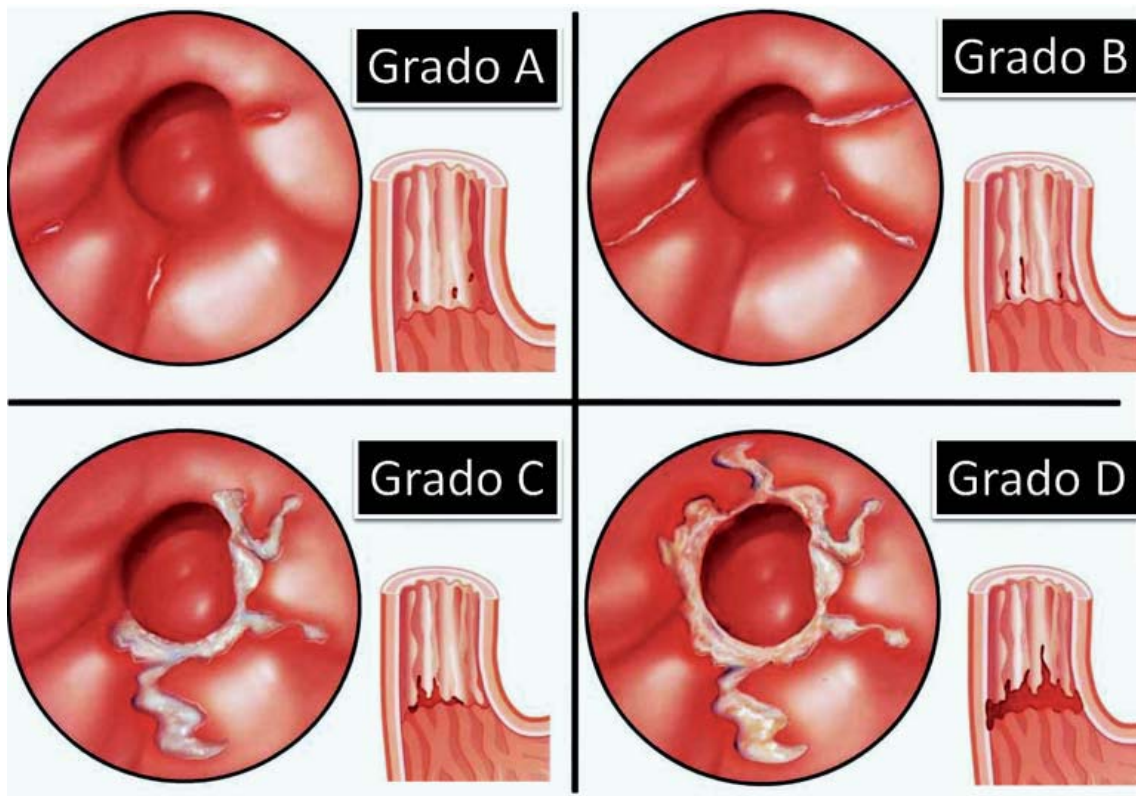
Fecha

Firma de participante.

ANEXO 5.

CLASIFICACIÓN DE LOS ÁNGELES

- **Grado A:** Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
- **Grado B:** Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
- **Grado C:** Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa pero, que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.
- **Grado D:** Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica



Representación esquemática de la *Clasificación de Los Ángeles de Esofagitis*.

Adaptado de Gut 1999; 45: 172-80 y Gastrointestinal Endoscopy 2004; 60: 253-7.

XXII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Gasiorowska A, Poh CH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS)--is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig Dis Sci* 2009 Sep;54(9):1829-34.
- (4) Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986 Oct;27(10):1127-31.
- (5) Guillemot F, Ducrotte P, Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 Mar;29(3):243-6.
- (6) Pimentel M, Rossi F, Chow EJ, Ofman J, Fullerton S, Hassard P, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2002 Mar;34(3):221-4.
- (7) Talley NJ. Overlapping abdominal symptoms: why do GERD and IBS often coexist? *Drugs Today (Barc)* 2006 Jul;42 Suppl B:3-8.
- (8) Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jun 1;25(11):1343-50.
- (9) Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995 Aug;40(8):1607-13.
- (10) Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, D'Inca R, Polo R, Naccarato R, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993 Feb;38(2):206-12.
- (11) 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.
- (12) Rey E, Garcia-Alonso M, Moreno-Ortega M, Almansa C, Álvarez-Sánchez 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.
- (13) Rey E, Moreno-Ortega M, Garcia-Alonso M, Díaz-Rubio M. Constructive thinking, rational intelligence and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009 Jul 7;15(25):3106-13.

- (14) Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79(3):196-201.
- (15) Schmulson M, Pulido D, Escobar C, Farfan-Labone B, Gutierrez-Reyes G, Lopez-Alvarenga JC. Heartburn and other related symptoms are independent of body mass index in irritable bowel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2010 Apr;102(4):229-33.
- (16) Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Nov;101(11):2619-28.
- (17) Delgado-Aros S, Locke GR, III, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004 Sep;99(9):1801-6.
- (18) Monnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2011 Jul 21;17(27):3235-41.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) Junghard O, Carlsson R, Lind T. Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease trials. *Scand J Gastroenterol* 2003 Dec;38(12):1197-9.
- (23) Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1459-65.
- (24) Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006 Jun 24;367(9528):2086-100.
- (25) 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.
- (26) Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
- (27) Díaz-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.
- (28) 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.

- (29) El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Jan;5(1):17-26.
- (30) 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.
- (31) Ruigómez 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.
- (32) 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.
- (33) Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):88-93.
- (34) Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1;22(9):749-57.
- (35) Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Dec;5(12):1392-8.
- (36) Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Seripa D, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006 Oct;54(10):1537-42.
- (37) Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Nov;101(11):2619-28.
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.

- (43) 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.
- (44) Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006 May 8;166(9):965-71.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) 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.
- (49) Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):87-95.
- (50) Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990 Jan;31(1):4-10.
- (51) Shapiro M, Green C, Bautista JM, Dekel R, Risner-Adler S, Whitacre R, et al. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jan 1;25(1):93-101.
- (52) Bigard MA, Pelletier AL. [Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 Apr;28 Spec No 3:C58-C61.
- (53) Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):719-32.
- (54) Delaney B, Moayyedi P, Forman D. Helicobacter pylori infection. *Clin Evid* 2005 Jun;(13):518-34.
- (55) 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.
- (56) Delaney B, McColl K. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:32-40.
- (57) Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, III, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):55-9.
- (58) Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997 Mar 27;336(13):924-32.

- (59) 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.
- (60) Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, Toouli J. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988 Mar;33(3):270-5.
- (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) Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992 Dec 15;117(12):977-82.
- (63) Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984 Feb 2;310(5):284-8.
- (64) Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994 Aug;89(8 Suppl):S48-S52.
- (65) Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson LG, Molstad S, Akerlind I, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2003 May;53(490):378-82.
- (66) Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Nov 15;20(10):1045-52.
- (67) Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):390-401.
- (68) Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005 Jan;54(1):40-5.
- (69) Jones R, Galimiche JP. Review: what do we mean by GERD?--definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:2-10.
- (70) Hungin AP, Raghunath AS, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extra-oesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 2005 Dec;22(6):591-603.
- (71) Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):80S-94S.
- (72) Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006 Jan 7;332(7532):11-7.
- (73) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004823.

- (74) Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005 Sep 28;294(12):1534-40.
- (75) Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb 15;25(4):385-92.
- (76) Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006 Nov;101(11):2646-54.
- (77) Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001496.
- (78) Hopkins C, Yousaf U, Pedersen M. Acid reflux treatment for hoarseness. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005054.
- (79) British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. A Report of the Working Party of the British Society of Gastroenterology.
Ref Type: Generic
- (80) Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess* 2006 Mar;10(8):1-iv.
- (81) van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005 Aug;54(8):1062-6.
- (82) Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005 Dec 1;162(11):1050-61.
- (83) Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2005 Sep 1;162(5):454-60.
- (84) Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1;22(9):759-68.
- (85) Mashimo H, Wagh MS, Goyal RK. Surveillance and screening for Barrett esophagus and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S33-S41.
- (86) Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005 Mar;54 Suppl 1:i1-i5.
- (87) DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005 Jan;100(1):190-200.
- (88) Moayyedi P, Duffy J, Delaney B. New approaches to enhance the accuracy of the diagnosis of reflux disease. *Gut* 2004 May;53 Suppl 4:iv55-iv57.
- (89) Shaw M. Diagnostic utility of reflux disease symptoms. *Gut* 2004 May;53 Suppl 4:iv25-iv27.

- (90) Talley NJ. What the physician needs to know for correct management of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jul;20 Suppl 2:23-30.
- (91) Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989 Jan 7;298(6665):30-2.
- (92) Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian Dyspepsia Working Group. *CMAJ* 2000 Jun 13;162(12 Suppl):S3-23.
- (93) Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999 Sep;45 Suppl 2:II37-II42.
- (94) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1466-79.
- (95) 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.
- (96) Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994 Jun;69(6):539-47.
- (97) Fraser A, Delaney B, Moayyedi P. Symptom-based outcome measures for dyspepsia and GERD trials: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005 Feb;100(2):442-52.
- (98) 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.
- (99) Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005 Jun 13;165(11):1222-8.
- (100) Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1226-32.
- (101) Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug;22 Suppl 1:64-9.
- (102) Johnson DA. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001 Mar 12;96:27-34.
- (103) Zaninotto G, Molena D, Ancona E. A prospective multicenter study on laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease in Italy: type of surgery, conversions, complications, and early results. Study Group for the Laparoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease of the Italian Society of Endoscopic Surgery (SICE). *Surg Endosc* 2000 Mar;14(3):282-8.

- (104) 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.
- (105) 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.
- (106) Dent J. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999 Apr;44 Suppl 2:S1-16.
- (107) 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.
- (108) Savary M. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Solothurn, Switzerland:Grassmann. 1977. p. 135.
- (109) National Guidelines Research and Development Unit. Dyspepsia: managing adults in primary care. London. 2004.
- (110) The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical launch of the SIGN Dyspepsia guideline. 2003.
- (111) Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y centro Cochrane Iberoamericano;2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención primaria a la Especializada:3. 2011.
- (112) van Herwaarden MA, Smout AJ. Diagnosis of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 Oct;14(5):759-74.
- (113) Bodger K. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. British Society of Gastroenterology. *Guidelines in Gastroenterology*. 2006.
- (114) Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007 Mar;102(3):668-85.
- (115) Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993 Aug;28(8):681-7.
- (116) 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.
- (117) Smout A. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;(2):81-6.
- (118) Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006 Jan;101(1):18-28.
- (119) Ponce M. Impacto de la ERGE en la calidad de vida en la población española con criterios sintomáticos de ERGE. Comunicación en el congreso de la AEG. 2007.

- (120) Wahlqvist P, Carlsson J, Stalhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease (WPAI-GERD)--results from a cross-sectional study. *Value Health* 2002 Mar;5(2):106-13.
- (121) Mearin F, Balboa A, Badia X, Baro E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 Feb;15(2):165-72.
- (122) Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000 Jan;46(1):78-82.
- (123) Talley NJ, Zinsmeister AR, Van DC, Melton LJ, III. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991 Oct;101(4):927-34.
- (124) Caballero-Plasencia AM, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martin-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, Lopez-Manas JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 May;11(5):517-22.
- (125) Mearin F, Badia X, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2001 Nov;36(11):1155-61.
- (126) Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, III. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002 Aug;97(8):1910-5.
- (127) Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994 Jul;236(1):23-30.
- (128) Mearin F. [Irritable bowel syndrome: new Rome III criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007 Mar 10;128(9):335-43.
- (129) Adam B, Liebrechts T, Gschossmann JM, Krippner C, Scholl F, Ruwe M, et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model. *Pain* 2006 Jul;123(1-2):179-86.
- (130) Saito YA, Talley NJ, Melton J, Fett S, Zinsmeister AR, Locke GR. The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol Motil* 2003 Dec;15(6):687-94.
- (131) Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990 Jan;31(1):77-81.
- (132) Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999 Sep;45 Suppl 2:II43-II47.
- (133) Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1377-90.

- (134) Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Mar 1;17(5):643-50.
- (135) Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992 Mar;102(3):895-901.
- (136) Sperber AD, Friger M, Shvartzman P, bu-Rabia M, bu-Rabia R, bu-Rashid M, et al. Rates of functional bowel disorders among Israeli Bedouins in rural areas compared with those who moved to permanent towns. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Apr;3(4):342-8.
- (137) Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Dec;123(6):2108-31.
- (138) Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982 Sep;83(3):529-34.
- (139) Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007 Dec;56(12):1770-98.
- (140) Locke GR, III, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ, III. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000 Sep;75(9):907-12.
- (141) Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001 Oct;121(4):799-804.
- (142) Park MI, Camilleri M. Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Jun;34(2):305-17.
- (143) Collins SM, Barbara G. East meets West: infection, nerves, and mast cells in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2004 Aug;53(8):1068-9.
- (144) Zárate N. Síndrome del intestino irritable: alteraciones motoras y correlación clínica. *Med Clin Monogr (Barc)* 2003;4:19-23.
- (145) McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1. Definition of IBS and colonic motility. *Dig Dis Sci* 1993 Oct;38(10):1761-72.
- (146) Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001 Jan;48(1):14-9.
- (147) Videlock EJ, Chang L. Irritable bowel syndrome: current approach to symptoms, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007 Sep;36(3):665-85, x.
- (148) Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980 Jun;25(6):404-13.

- (149) Hammer J, Phillips SF, Talley NJ, Camilleri M. Effect of a 5HT₃-antagonist (ondansetron) on rectal sensitivity and compliance in health and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993 Oct;7(5):543-51.
- (150) Kwan CL, Davis KD, Mikula K, Diamant NE. Abnormal rectal motor physiology in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2004 Apr;16(2):251-63.
- (151) Steens J, Van Der Schaar PJ, Penning C, Brussee J, Masclee AA. Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2002 Jun;14(3):241-7.
- (152) Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973 Feb;14(2):125-32.
- (153) Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1994 Mar;39(3):449-57.
- (154) Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1714-43.
- (155) Lembo T, Munakata J, Mertz H, Niazi N, Kodner A, Nikas V, et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1994 Dec;107(6):1686-96.
- (156) Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997 Jan;112(1):55-63.
- (157) Rey E. Alteraciones de la sensibilidad visceral en el síndrome de intestino irritable. *Med Clin Monogr (Barc)* 2003;(4):24-6.
- (158) Chun A, Desautels S, Slivka A, Mitrani C, Starz T, DiLorenzo C, et al. Visceral algesia in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III. *Dig Dis Sci* 1999 Mar;44(3):631-6.
- (159) Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000 May;118(5):842-8.
- (160) Naliboff BD, Berman S, Suyenobu B, Labus JS, Chang L, Stains J, et al. Longitudinal change in perceptual and brain activation response to visceral stimuli in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):352-65.
- (161) Whitehead WE, Palsson OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998 Nov;115(5):1263-71.
- (162) Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1894-9.
- (163) Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002 Sep;51(3):410-3.

- (164) Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, et al. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003 Sep;98(9):1970-5.
- (165) Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999 Feb 27;318(7183):565-6.
- (166) Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Apr;5(4):465-9.
- (167) Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003 May;124(6):1662-71.
- (168) Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996 Jan 20;347(8995):150-3.
- (169) Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20(11-12):1317-22.
- (170) Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997 Mar 15;314(7083):779-82.
- (171) Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 15;26(4):535-44.
- (172) Barbara G, De GR, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002 Jul;51 Suppl 1:i41-i44.
- (173) Barbara G, De GR, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jul;20 Suppl 2:1-9.
- (174) Barbara G, Stanghellini V, De GR, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004 Mar;126(3):693-702.
- (175) Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Jun;122(7):1778-83.
- (176) Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999 Sep;45 Suppl 2:II25-II30.
- (177) 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.

- (178) Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR. Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients: association with irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995 Mar;90(3):366-71.
- (179) Whitehead WE, Crowell MD. Psychologic considerations in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991 Jun;20(2):249-67.
- (180) Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitchell CM, Cramer EM, Lowman BC, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988 Sep;95(3):701-8.
- (181) Turnbull AV, Rivier C. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997 May;215(1):1-10.
- (182) Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, Rinttila T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007 Jul;133(1):24-33.
- (183) Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):1140-56.
- (184) Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998 Aug;43(2):256-61.
- (185) Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999 Mar;44(3):400-6.
- (186) Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992 Jun;33(6):825-30.
- (187) North CS, Downs D, Clouse RE, Alrakawi A, Dokucu ME, Cox J, et al. The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Sep;2(9):787-95.
- (188) Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med* 2003 Aug;26(4):361-72.
- (189) Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, DaCosta LR, Groll AG, Simon JB, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2912-7.
- (190) Tort S, Balboa A, Marzo M, Carrillo R, Minguez M, Valdeperez J, et al. [Clinical practice guideline for irritable bowel syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 2006 Oct;29(8):467-521.
- (191) Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov;97(11):2812-9.

- (192) Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jun 1;19(11):1199-210.
- (193) Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, VON KM, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jul 1;24(1):137-46.
- (194) Drossman DA, Li Z, Toner BB, Diamant NE, Creed FH, Thompson D, et al. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995 May;40(5):986-95.
- (195) Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Apr;11(2):395-402.
- (196) Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Aug;3(8):717-25.
- (197) Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999 Jan;60(1):77-81.
- (198) Badía X. Adaptación al español del cuestionario IBSQOL para la medición de la calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;(92):637-43.
- (199) Mearin F, Perello A, Perona M. [Quality of life in patients with irritable bowel syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 2004 Mar;27 Suppl 3:24-31.
- (200) Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000 Sep;119(3):654-60.
- (201) Simren M, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson ES. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001 May;36(5):545-52.
- (202) El-Serag HB. Impact of irritable bowel syndrome: prevalence and effect on health-related quality of life. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3 Suppl 2:S3-11.
- (203) Inadomi JM, Fennerty MB, Bjorkman D. Systematic review: the economic impact of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Oct 1;18(7):671-82.
- (204) Badia X, Mearin F, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics* 2002;20(11):749-58.
- (205) Kennedy TM, Jones RH, Hungin AP, O'flanagan H, Kelly P. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut* 1998 Dec;43(6):770-4.
- (206) Zimmerman J. Irritable bowel, smoking and oesophageal acid exposure: an insight into the nature of symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec;20(11-12):1297-303.

- (207) Fass R. Baseline analysis of symptom spectrum in GERD clinical trial patients: result from ReQuest database. *Gastroenterology* 2006;(130):A629.
- (208) De Vries DR, van Herwaarden MA, Baron A, Smout AJ, Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2007 Aug;42(8):951-6.
- (209) 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.
- (210) Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003 Nov;98(11):2454-9.
- (211) Cheung TK, Lam KF, Hu WH, Lam CL, Wong WM, Hui WM, et al. Positive association between gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 May 1;25(9):1099-104.
- (212) Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Rodriguez LA. Irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease in primary care: is there a link? *Dig Dis Sci* 2009 May;54(5):1079-86.
- (213) Schroder H, Elosua R, Vila J, Marti H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)* 2007 Mar;15(3):557-62.
- (214) Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:6-28.
- (215) Rieder F, Cheng L, Harnett KM, Chak A, Cooper GS, Isenberg G, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):154-65.
- (216) Raftopoulos Y, Papasavas P, Landreneau R, Hayetian F, Santucci T, Gagne D, et al. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg Endosc* 2004 Apr;18(4):655-9.
- (217) Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002 Jan;49(43):193-7.
- (218) Stanghellini V, Armstrong D, Monnikes H, Berghofer P, Gatz G, Bardhan KD. Determination of ReQuest-based symptom thresholds to define symptom relief in GERD clinical studies. *Digestion* 2007;75 Suppl 1:55-61.
- (219) Glatzel D, bdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2007;75 Suppl 1:69-78.
- (220) Monnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. *Digestion* 2007;75 Suppl 1:62-8.

- (221) Stanghellini V. ReQuest: new dimensions in the assessment and management of GERD. *Drugs Today (Barc)* 2005 Jul;41 Suppl B:7-11.
- (222) Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1995 Oct;90(10):1797-803.
- (223) Locke GR, III, Weaver AL, Melton LJ, III, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004 Feb;99(2):350-7.
- (224) Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009;79(3):131-6.
- (225) Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med* 2011;50(21):2443-7.
- (226) Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Apr;6(4):393-400.
- (227) Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007;67(11):1521-30.
- (228) Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Aug;2(8):656-64.
- (229) Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, Adlis SA, Shaw MJ, Weinman B, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 1;26(3):443-52.
- (230) Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Mar 15;27(6):473-82.
- (231) Balboa A, Mearin F, Badia X, Benavent J, Caballero AM, Dominguez-Munoz JE, et al. Impact of upper digestive symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Dec;18(12):1271-7.
- (232) 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.
- (233) Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med* 2011;50(21):2443-7.
- (234) Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroenterol Motil* 2011 Mar;23(3):249-54.

- (235) Drossman DA. Psychosocial factors and the disorders of GI function: what is the link? *Am J Gastroenterol* 2004 Feb;99(2):358-60.
- (236) González de Rivera JL, De las Cuevas C, Rodríguez Abuin M., et al. El Cuestionario de 90 Síntomas. Adaptación española del SLC-90R. *Publicaciones de Psicología Aplicada*. TEA ediciones.Madrid; 2002.