



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**BÚSQUEDA DE UN SISTEMA DE PRIORIZACIÓN DE LA ESÓFAGO-
GASTRO-DUODENOSCOPIA EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y EN OTRAS
SITUACIONES CLÍNICAS**

*Presentada por **Benito Velayos Jiménez** para optar al grado de doctor
por la Universidad de Valladolid*

Dirigida por:

María Lourdes Del Olmo Martínez

Ana Almaraz Gómez

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS | 6 |
| RESUMEN | 8 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 10 |
| 1.1. Aspectos de la enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE) | 11 |
| 1.1.1. Definición | 11 |
| 1.1.2. Clasificación | 12 |
| 1.1.3. Epidemiología | 12 |
| 1.1.4. Etiopatogenia | 13 |
| 1.1.5. Factores de riesgo para ERGE-hallazgos relevantes | 13 |
| 1.1.6. Historia natural | 21 |
| 1.1.7. Comorbilidad | 21 |
| 1.1.8. Clínica | 22 |
| 1.1.9. Complicaciones | 23 |
| 1.1.10. Efectos de la ERGE sobre la calidad de vida | 24 |
| 1.1.11. Diagnóstico | 24 |
| 1.1.12. Diagnóstico diferencial | 34 |
| 1.1.13. Tratamiento | 36 |
| 1.2. Justificación | 36 |
| 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS | 38 |
| 3. PACIENTES Y MÉTODOS | 41 |
| 4. RESULTADOS | 50 |
| 4.1. Aspectos epidemiológicos, clínica, hallazgos y relación entre ellos | 51 |
| 4.1.1. Descripción del total de enfermos | 51 |
| 4.1.2. Descripción de los enfermos con ERGE clínica | 55 |
| 4.1.3. Relación clínico-endoscópica en la ERGE | 60 |
| 4.1.4. Relación entre la ERGE endoscópica y otras lesiones | 62 |
| 4.2. Síntomas de alarma como factor determinante en los hallazgos endoscópicos | 64 |
| 4.2.1. En el grupo total de enfermos | 64 |
| 4.2.2. En los pacientes con ERGE clínica | 66 |
| 4.2.3. Hallazgos en cada uno de los 4 grupos estudiados | 68 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2.4. Hallazgos en disfagia-sospecha de neoplasia | 68 |
| 4.3. Relación entre factores de riesgo y hallazgos endoscópicos | 69 |
| 4.3.1. Edad | 69 |
| 4.3.2. Sexo | 77 |
| 4.3.3. Otros factores de riesgo | 78 |
| 4.4. Hallazgos en relación con la toma de antisecretores | 83 |
| 4.5. Análisis multivariante en relación a | |
| los hallazgos endoscópicos | 84 |
| 4.5.1. En el total de enfermos | 84 |
| 4.5.2. En los pacientes con ERGE clínica | 84 |
| 5. DISCUSIÓN | 86 |
| 5.1. Aspectos epidemiológicos, clínica, | |
| hallazgos y relaciones entre ellos | 88 |
| 5.1.1. Sexo y edad | 88 |
| 5.1.2. Otros factores de riesgo | 89 |
| 5.1.3. Clínica | 89 |
| 5.1.4. Síntomas de alarma | 90 |
| 5.1.5. ERGE clínica | 91 |
| 5.1.6. Hallazgos | 92 |
| 5.1.7. Relación clínico-endoscópica en la ERGE | 93 |
| 5.1.8. Relación entre la ERGE endoscópica | |
| y otras lesiones | 95 |
| 5.2. Síntomas de alarma como factor determinante | |
| en los hallazgos endoscópicos | 97 |
| 5.2.1. Adecuación de la indicación de la endoscopia | |
| según síntomas de alarma | 97 |
| 5.2.2. Adecuación de la indicación de la endoscopia | |
| a posteriori | 98 |
| 5.2.3. Síntomas de alarma y ERGE clínica | 99 |
| 5.2.4. Síntomas de alarma como factor de priorización | 100 |
| 5.2.5. Disfagia como síntoma de alarma | 102 |
| 5.2.6. Sospecha de neoplasia como síntoma de alarma | 103 |
| 5.2.7. Dispepsia sin síntoma de alarma | 103 |
| 5.3. Relación entre factores de riesgo y hallazgos endoscópicos | 104 |
| 5.3.1. Edad | 104 |
| 5.3.2. Sexo | 108 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.3. Otros factores de riesgo | 108 |
| 5.4. Hallazgos en relación con la toma de antisecretores | 111 |
| 5.5. Priorización de la endoscopia-Algoritmo para petición de endoscopia | 115 |
| 6. CONCLUSIONES | 122 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 126 |
| 8. ANEXOS | 163 |
| 8.1. Planilla de recogida de datos | 164 |
| 8.2. Cuestionario ERGE clínica | 165 |
| 8.3. Propuesta de modelo de solicitud de endoscopia | 166 |
| 8.4. Algoritmo ERGE de Asociación Española de Gastroenterología | 167 |
| 8.5. Imágenes endoscópicas | 169 |

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Anti-H2: anti-receptores H2 de la histamina.

CP: cociente de probabilidad.

E: especificidad.

Endoscopia: Endoscopia digestiva alta (esófago-gastro-duodenoscopia).

ERGE: Enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

FN: falsos negativos.

FP: falsos positivos.

FR: factor de riesgo para patología digestiva alta.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal

NS: no significativo.

P: significación estadística

RR: riesgo relativo.

S: sensibilidad.

SA: síntoma de alarma gastrointestinal.

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

RESUMEN

RESUMEN

La clínica del tracto digestivo superior es una de las causas más frecuentes de consulta médica y genera un importante consumo de recursos sanitarios, entre otros motivos por la solicitud para su estudio de un gran número de endoscopias digestivas altas. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de estas entidades; es muy prevalente y afecta de manera crónica a la calidad de vida. Los factores de riesgo para padecer esta enfermedad y para predecir la existencia de lesiones relevantes no están claramente determinados. Tampoco está exactamente establecida la necesidad de la endoscopia en la ERGE ni su papel en relación al resto de las indicaciones.

Hemos analizado a los enfermos remitidos al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico de Valladolid para realización de una endoscopia digestiva alta para, basándonos en la delimitación de aquellos con ERGE, estudiar a partir de los hallazgos encontrados la rentabilidad diagnóstica de esta prueba, elementos que puedan ayudar a predecir su necesidad así como factores de priorización.

De este modo, llegamos a la conclusión de que un porcentaje importante de las endoscopias realizadas son motivadas por la ERGE, aunque confirmamos la baja sensibilidad de dicha exploración para esta patología y el amplio empleo de tratamiento empírico previo a ella. Ninguno de los factores de riesgo analizados condicionó mayor presencia de ERGE salvo la hernia de hiato. La endoscopia detectó lesiones relevantes en la mitad de los casos, especialmente cuando existían síntomas de alarma y en enfermos sin ERGE clínica, por lo que la subdivisión de los pacientes según estas dos características ayudaría a establecer un orden de prioridades para la endoscopia. El empleo previo de inhibidores de la bomba de protones no parece condicionar la relevancia de los hallazgos endoscópicos. La edad > a los 50 años en los enfermos sin clínica de ERGE y el sexo masculino en el total de los casos, así como el consumo de alcohol, la cirugía previa, la presencia de disfagia y sospecha clínica de neoplasia deberían de ser aspectos a considerar a la hora de solicitar y fijar el momento de la realización de la endoscopia en la patología digestiva alta.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE):

1.1.1. Definición

El concepto de ERGE ha cambiado en las últimas décadas [1] [2], definiéndose según el último consenso como la situación en la que el reflujo fisiológico gastroesofágico pasa a ser patológico al originar síntomas y/o complicaciones [3] [4], a lo que se añade que puede ocurrir con o sin lesiones esofágicas acompañantes [5].

Los criterios del Consenso de Roma II y las sociedades europeas y americanas separaron claramente por primera vez a la ERGE de otras entidades como la dispepsia funcional [6] [7] [8]. Aunque en el Consenso de Roma III se reconoce la existencia de una alta frecuencia de solapamiento entre ERGE y dispepsia, se sigue recomendando que la presencia de síntomas típicos y frecuentes de ERGE conduzca a su diagnóstico [9], sobre todo a partir de cuestionarios basados en la descripción clínica [10] [11].

En los últimos años, tras los intentos infructuosos de encontrar una prueba diagnóstica específica, los consensos de expertos han centrado la definición de esta patología basándose en tres pilares fundamentales: clínica, expresión endoscópica y posibilidad de desarrollo de secuelas a largo plazo [12]. A estos aspectos se le ha sumado recientemente la consideración de que un matiz relevante en la definición viene dado por el menoscabo de la salud que la ERGE representa [13] y el deterioro en la calidad de vida que origina [4] [14] [15] [16].

Es el paciente quien define si los síntomas son molestos [17], aunque en el manejo clínico habitual y en la mayor parte de los estudios clínico-epidemiológicos se acepta que un paciente padece ERGE cuando refiere sintomatología típica al menos dos veces por semana que le suponga algún grado de alteración en el desarrollo de su vida normal [4] [18] [19] [20].

Un estudio en casi 5000 personas de nuestro país valida esta definición y su aplicabilidad diagnóstica en nuestro medio [21].

1.1.2. Clasificación

Actualmente se admite que la ERGE está constituida por dos grandes síndromes: esofágicos y extraesofágicos. Dentro de los primeros los hay sólo sintomáticos (ERGE típica –pirosis y/o regurgitación- o dolor torácico) o con afectación mucosa (ERGE con esofagitis, estenosis, esófago de Barrett o adenocarcinoma) [22]. Entre los segundos se encuentran aquellos con asociación bien establecida (tos, laringitis, asma, erosiones dentales) o con asociaciones probables (faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar y otitis media recurrente) [4]. En una visión práctica, se podría decir que la ERGE tiene aspectos clínicos y/o endoscópicos, imbricándose ambos rasgos de una manera a veces no predecible.

1.1.3. Epidemiología

Existen una serie de cuestiones que limitan un conocimiento más exacto de la epidemiología de la ERGE, como la definición cambiante [23], la ausencia de una prueba de referencia para su diagnóstico [24] y el mal diseño de muchos de los estudios [25].

Aún así, se estima que la incidencia de la ERGE es de al menos 30-45 casos por 100.000 habitantes/año [26], no sobrepasando los 120 casos/100.000 habitantes/año [27]. En nuestro país, datos recientes reflejan que un 2.2 % de personas sin síntomas previos de ERGE desarrollaron clínica en un periodo de 6 meses [28].

Los expertos reconocen que la verdadera prevalencia de la ERGE es desconocida [29], variando entre las encuestas sobre población general, los análisis en pacientes sintomáticos que acuden a consulta y los registros basados en los hallazgos endoscópicos. Una revisión sistemática de 31 artículos que evaluaban la prevalencia de la pirosis en Occidente sobre 77671 enfermos recoge valores medios del 5 % diario, 12 % semanal y 25 % mensual [30]; hasta el 60 % de la población padece síntomas de ERGE al menos una vez por año [31]. En España los expertos describen prevalencias del 9,8 % al 15 % por semana y hasta del 31,6 % anual [17] [32] [33]. Se prevé que su prevalencia aumente en los próximos años al tratarse de una patología crónica

e infradiagnosticada [34]: sólo el 60 % de los enfermos con clínica acude a consulta [2].

Otra consideración que tiene cabida en la epidemiología de la ERGE es la esofagitis. Se ha estimado que la incidencia de la esofagitis en Occidente es de 107/100.000 habitantes/año y que su prevalencia está en torno al 2 % [35], subiendo al 15,5 % en estudios poblacionales [36] y hasta el 30-84 % en las personas sintomáticas [37] [38]. En nuestro país la esofagitis presentaría una incidencia de 86,2 casos por 100.000 habitantes/año y el Barrett de 10,3 casos por 100.000 habitantes/año [39]. En España la prevalencia de esofagitis en enfermos sintomáticos es sólo del 8,7 % [17].

1.1.4. Etiopatogenia

Los dos hechos iniciales que hacen que el reflujo fisiológico pase a ERGE son un fallo en la barrera antirreflujo y un trastorno en el normal lavado esofágico del material refluido [40]. La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior es el mecanismo último y más frecuente del reflujo patológico.

En general, los síntomas de la ERGE dependerían de la estimulación química, mecánica y de la sensibilidad esofágica, siendo ésta última la responsable de la falta de correlación entre la presencia de reflujo, síntomas y lesiones [41] [42].

1.1.5. Factores de riesgo para la ERGE y la presencia de hallazgos relevantes endoscópicos

Múltiples estudios han descrito relaciones más o menos fuertes entre distintas situaciones epidemiológicas o ambientales y la ERGE [43] [44], aunque su variada metodología hacen que gran parte de sus autores concluyan que siguen siendo necesarias investigaciones especialmente dirigidas sobre el tema [32] [45].

Teóricamente cualquier circunstancia que disminuya el tono del esfínter esofágico inferior, aumente la presión abdominal o dificulte el vaciamiento gástrico podría ser considerada como factor facilitador o de riesgo (FR) para la

ERGE [46] [47]. Por otra parte, en ocasiones es difícil distinguir entre FR, condiciones asociadas a la ERGE o situaciones que predispongan a cualquier patología del tracto digestivo superior.

Entre las situaciones descritas como posibles facilitadoras de la ERGE y/o hallazgos relevantes se encuentran las siguientes:

Edad:

Hay datos contradictorios, al encontrarse en unos estudios relación directa [48] [49] y en otros no [50] [51]. En nuestro medio se ha descrito aumento de la ERGE partir de los 40-50 años [32] [52].

Algunas comunicaciones han señalado un incremento de la ERGE con la edad hasta los 55 años [53] o los 69 años [54] [48] y, a partir de estas edades, una disminución de la prevalencia.

No obstante, se debe considerar que las personas de edad suelen minimizar los síntomas [55]. Además, estos estudios epidemiológicos están basados en la clínica y no diseñados para evaluar la mayor o menor presencia de ERGE erosiva con la edad [56]. Otros autores sí recogen una mayor presencia de esofagitis grave en relación a la edad avanzada, sobre todo a partir de los 60 años [51] [55], y especialmente en los varones [17] [57] [58], así como mayor número de complicaciones derivadas de la ERGE en enfermos situados en las décadas avanzadas de la vida [1] [59] [60].

En cuanto al esófago de Barrett, el incremento asociado a la edad podría estancarse en torno a los 50 años [61]. Algunos autores y guías apuntan que enfermos con ERGE menores de esta edad tendrían una menor probabilidad de lesiones pre o tumorales o complicaciones derivadas del ERGE, y por lo tanto el despistaje del esófago de Barrett sería menos rentable en ellos [62] [63] [64]. En relación a ello, la pertinencia por tanto de realizar una endoscopia en los pacientes con síntomas digestivos altos a partir de una determinada edad tampoco está claramente definida [65]. La Asociación Americana de Gastroenterología y el Canadian Dyspepsia Working Group recomiendan la realización de endoscopia inicial ante clínica digestiva alta a partir de los 50

años [66] [67]. Por el contrario, el National Institute for Clinical Excellence [68] y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network [69] no consideran la edad como criterio predictivo de riesgo en pacientes sin SA. Hay protocolos asistenciales que señalan a los 45 o 50 años como edades bajo las cuales hay alta improbabilidad para el diagnóstico de cáncer [67] [70], aunque otros autores lo suben hasta los 55 años [71].

Sexo:

Varias comunicaciones han evaluado la influencia de ser varón o mujer en los síntomas de la ERGE, afirmando la ausencia de relación entre ambos parámetros, aunque excluyendo a pacientes embarazadas [49] [50] [72]. La prevalencia de la ERGE en ambos sexos es muy parecida [73], aunque con picos de incidencia diferenciados (entre los 35 y los 44 años en varones y entre los 25 y los 34 años en las mujeres [74]).

Las formas erosivas de la ERGE parecen darse más frecuentemente en varones (2-3:1), con una clara mayor presencia del Barrett en este sexo (10:1) [75] [76]. Se observa además una mayor incidencia de cáncer sobre Barrett en los varones [77], que se sitúa en una relación de 10:1 [58]. Las guías reconocen sin embargo la falta de estudios que justifiquen una mayor necesidad de despistaje del esófago de Barrett o neoplasias esofágicas en varones respecto a las mujeres [63] [78], aunque hay datos que apuntan en esa dirección [61]. Lo mismo podría ocurrir para otras lesiones del tracto digestivo superior.

Las últimas recomendaciones en relación al estudio de los FR para lesiones relevantes esofágicas señalan la necesidad de información contrastada que relacione conjuntamente la edad y el sexo en este sentido [78].

Hernia de hiato:

Es la protrusión de una parte del estómago en la cavidad torácica. Origina una disrupción de la normal anatomía de la barrera natural antirreflujo [79]. La hernia de hiato derivaría en una mayor exposición esofágica al ácido, con más episodios de reflujo y mayor frecuencia e intensidad de esofagitis [74] [80] [81]. Aunque en muchas ocasiones los pacientes confunden la existencia de

hernia de hiato con el hecho de tener reflujo patológico [29], su posible contribución a la ERGE es motivo de controversia [82]. Hasta un 50 % de la población sana puede presentar hernia de hiato [83], por lo que su diagnóstico no implica padecer ERGE. Por otra parte, la mitad de los enfermos con ERGE sintomática no tienen hernia de hiato [84]. De esta forma, se asume que es una condición facilitadora pero no imprescindible ni necesaria en la ERGE [85].

Estudios históricos identificaron hernia de hiato en el 71 % de pacientes con esofagitis frente al 39 % en los que no tenían erosiones esofágicas [86]. En otro estudio se observó hernia de hiato en el 96 % de pacientes con Barrett largo, disminuyendo el porcentaje a un 29 % al considerar sólo a pacientes con pirosis y/o regurgitación [87]. Análisis multivariantes han asociado el riesgo de esofagitis a la hernia de hiato [88], sobre todo en casos graves [40].

Sin embargo, y a pesar de estos datos, no está claramente establecida una relación causa-efecto entre hernia de hiato y ERGE [89]. Tampoco existen estudios específicamente diseñados para valorar en qué medida la hernia de hiato actúa como FR para la ERGE, por lo que este es un punto que todavía es objeto de controversia.

Tabaco:

Aunque los datos no son concluyentes [46], algunas aproximaciones apuntan que esta adicción se asocia a una mayor presencia de pirosis-regurgitación [48] [90] [91] y de esofagitis grave [57] [92]. También parece haber diferencia entre exfumadores y fumadores activos a favor de estos últimos a la hora de padecer ERGE [48]. Sin embargo dejar de fumar no parece que disminuya la exposición al ácido del esófago [93].

La aparición de esófago de Barrett en enfermos con ERGE podría verse favorecida por el consumo de tabaco [94]. Clásicamente se ha descrito al tabaco como una condición favorecedora de tumores de esófago [95] [96].

La causa podría ser el aumento de tiempo con pH menor a 4 en fumadores [97], la mayor frecuencia de tos, las propias inspiraciones (que favorecerían una menor presión del esfínter esofágico inferior) y la

hiperproducción y menor calidad de la saliva [98]. También se han encontrado mayores tasas de sales biliares en estómago y menor vaciamiento gástrico en fumadores [99], por lo que el tabaco podría constituirse como FR también para padecer lesiones gástricas.

Alcohol:

Su ingesta en grandes cantidades estimula la secreción ácida [100], relaja el tono del esfínter esofágico inferior y disminuye el peristaltismo y el vaciamiento gástrico [101]; esto también ocurre para dosis menores [102]. Además actuaría a través de una acción local como agente agresor de la mucosa y sensibilizante al daño esofágico [103]. Estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre ERGE y alcohol [50] [53], aunque otros análisis no apreciaron diferencias significativas entre bebedores y no bebedores [48] [54]; [48][48] así, en el estudio DIGEST, el alcohol no fue un factor estadísticamente significativo asociado a la ERGE [1]. Estas divergencias quizá puedan deberse a los distintos puntos de corte establecidos. En todo caso, un consumo de más de 170 gr de alcohol por semana aumenta el riesgo de neoplasia escamosa esofágica, sobre todo si a ello se añade el tabaco [95] [104].

Sobrepeso:

La obesidad podría ser considerada como un factor de riesgo para la ERGE ya que favorece la existencia de hernia de hiato, aumenta la presión abdominal [32] [105] y las relajaciones transitorias del esfínter [106]. Además, en un trabajo de Kahrilas y col. la pérdida de peso parece asociarse a mejoría clínica de ciertas formas de ERGE [74]. Sin embargo, no ha sido claramente demostrada una mayor exposición al ácido en personas con índice de masa corporal (IMC) muy elevado [107] [108] [109], aunque sí una tendencia en obesos [48] [91] [110] [111] o en personas con IMC mayor a 25 [54] [112]; esto ocurre sobre todo si hay sintomatología importante [113] y en las mujeres [114]. La relación entre ERGE clínica [115] o endoscópica [116] y sobrepeso no se ha evidenciado claramente en estudios poblacionales recientes.

En una revisión sistemática que analiza la asociación entre sobrepeso y la ERGE, el riesgo relativo de presentar clínica de ERGE era de 1,43 para un

IMC de 25, llegando a 1.94 en sujetos con IMC de 30 [109]. Esta influencia podría acentuarse en las mujeres [117]. Algunos autores han comunicado una mayor tendencia a la esofagitis en obesos [118], existiendo también una clara evidencia de que el sobrepeso aumenta la probabilidad de sufrir de adenocarcinoma esofágico [119], particularmente entre los hombres [63]; el riesgo relativo llega a ser de 6,1 cuando el IMC supera los 40, siendo aún más acentuado si existe tabaquismo (cuando se multiplica por 16 y probablemente de una manera independiente [120]). Algunas guías dan valor a la distribución de la grasa como FR para patología esofágica relevante en pacientes con ERGE [121].

Relajantes cardiales:

Hay un grupo heterogéneo de medicamentos que podrían provocar reflujo, ya que producen disminución de la presión del esfínter esofágico inferior [44] [122]. Entre ellos se encuentran los antagonistas del calcio, las benzodiazepinas, la teofilina, la morfina, barbitúricos, dopamina, nitratos y alendronato. Hormonas como la progesterona, secretina y anticonceptivos también relajan el esfínter esofágico inferior, así como agentes neuronales como los antagonistas alfa y betaadrenérgicos y los antidepresivos tricíclicos u otros anticolinérgicos [47] [54] [74] [123] [124]. La mayoría de los datos al respecto se basan en estudios epidemiológicos [125] y opiniones de expertos, que reconocen que algo más del 40 % de los pacientes vistos en Atención Primaria podrían estar tomando algún fármaco que empeora la ERGE [126]. Algunas comunicaciones han apreciado cierta relación de la ERGE con trastornos psicológicos como el stress [127] o la ansiedad [17], aunque podría ser derivado de la toma de fármacos ansiolíticos o antidepresivos [32].

Fármacos erosivos:

Se han relacionado sobre todo con episodios de ERGE de corta duración [57] y poca cronicidad [32]. Sin embargo, la principal actuación de estos fármacos en el tracto digestivo superior es sobre la mucosa gastroduodenal, favoreciendo la formación de erosiones o úlceras [128].

En concreto, el consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos podría reducir el tono del esfínter esofágico inferior [79] y se han asociado con la aparición de erosiones esofágicas o con el desarrollo de estenosis, aunque es un tema controvertido [48] [54] [58] [91]; su relación directa con una mayor incidencia de ERGE clínica es también objeto de discusión [53]. Pandeya y col señalaron recientemente que estos fármacos podrían incluso proteger frente al adenocarcinoma esofágico [96].

Anticoagulantes:

La toma de anticoagulantes, grupo de fármacos cada vez más utilizados de forma crónica, suelen llevar asociados importantes implicaciones a la hora de realizar una endoscopia por la necesidad de suspenderlos en ocasiones o la mayor gravedad de las hemorragias digestivas cuando ocurren en estos pacientes.

No hay evidencia de que su empleo favorezca o aumente los síntomas de la ERGE, aunque sí que facilitan el sangrado de las lesiones mucosas que el reflujo agudo o crónico puede originar. Por otra parte, el empleo masivo en nuestro medio de IBPs en los enfermos anticoagulados puede enmascarar los síntomas de una posible ERGE.

Reflujo biliar-Cirugías:

Es difícil determinar la influencia de este componente en la ERGE, pudiendo estar implicado en la formación del esófago de Barrett u otras lesiones relevantes [129]. Podría tener influencia sinérgica en el desarrollo de esofagitis y sus complicaciones [82]. Se requieren estudios al respecto, siendo probablemente los enfermos con resecciones gástricas los más adecuados para ello [130].

Gastritis crónica por *H. pylori*:

Tanto la ERGE como la gastritis se han considerado clásicamente como entidades relacionadas directamente con el ácido [131]. La infección por *H. pylori* es la causa más importante de gastritis crónica y como consecuencia la producción ácida del estómago disminuye, existiendo un posible menor riesgo de ERGE [132].

Sin embargo, la asociación entre la gastritis provocada por el *H. pylori* y la ERGE es contradictoria [19]. Así, algunos trabajos han documentado una menor prevalencia de ERGE en pacientes infectados [132], aunque otras comunicaciones no han conseguido encontrar una asociación entre ambos procesos [133] o, si la encuentran, ésta aparece sólo en los varones [114].

La prevalencia de gastritis por *H. pylori* en pacientes con ERGE en algunos estudios es igual que en la población control y en otros es inferior [134]. La presencia y gravedad de la esofagitis, del Barrett y del adenocarcinoma de esófago en los sujetos con infección por *H. pylori* es similar o menor a la referida en los pacientes con ERGE sin *H. pylori* [43] [93] [135]. Estos hechos han llevado al concepto de que la infección podría incluso proteger frente a la ERGE.

Se ha desarrollado la hipótesis de que puede influir más la distribución y la gravedad de la gastritis secundaria a la infección por *H. pylori* que la mera presencia o ausencia de esta bacteria. Así, la gastritis predominantemente antral (típica de los casos con úlcera duodenal o duodenitis) se asociaría con niveles elevados de gastrina, lo que estimularía las células parietales en el cuerpo intacto, induciendo una mayor secreción de ácido que podría pasar al esófago. En el caso de la úlcera gástrica la gastritis predomina en el cuerpo, acompañada a menudo de atrofia y de una menor secreción ácida que protegería frente a determinados casos de ERGE (como el asociado a hernia de hiato) [136]. Sin embargo la mayoría de los pacientes muestran un patrón mixto de gastritis.

Otros:

Se han descrito factores genéticos [137] y socio-educacionales [1]. El hecho de estar hospitalizado no se asoció a una mayor presencia de ERGE en una serie de 994 enfermos a los que se les realizó una encuesta [50].

Hay que señalar que dentro de la literatura la mayoría de los distintos puntos antes señalados han sido referidos como posibles FR tanto para la ERGE como para otras entidades patológicas del tracto digestivo superior [138], que también estudiaremos.

1.1.6. Historia natural

La ERGE es una entidad crónica en la que más del 50 % de los que la sufren refiere llevar padeciendo síntomas durante más de 5 años [32]; de manera continua o intermitente [139], puede originar formas no erosivas (50-70 % de los casos [140]) o erosivas (esofagitis o Barrett). Ambas variedades de ERGE progresan o regresan a lo largo del tiempo [141], ocasionando alta morbilidad [142] aunque prácticamente nula mortalidad [143]. Se ha descrito una posible baja prevalencia de lesiones premalignas o malignas en la evolución de pacientes con ERGE [144].

1.1.7. Comorbilidad

Algunos autores han apuntado que podría existir comorbilidad entre la ERGE y el síndrome del intestino irritable o la úlcera péptica [48] [53] [54] [91]. En otros estudios se encontró asociación con procesos como la disfagia, el dolor torácico, el asma, la tos, la sinusitis y la dispepsia [51] [53], que en realidad se tratan de manifestaciones atípicas de la ERGE [145].

Los pacientes con clínica digestiva alta en los que predomina la pirosis y/o regurgitación podrían tener menos hallazgos relevantes respecto a enfermos con otro tipo de síntomas [144].

1.1.8. Clínica

Es una enfermedad sintomática en la inmensa mayoría de los casos, aunque un estudio poblacional sueco desveló que en un 37 % de los casos de afectación mucosa no existía clínica previa [146]. Por otra parte, la severidad de los síntomas no se correlaciona de forma proporcional con los hallazgos endoscópicos [55].

La pirosis y regurgitación son los síntomas característicos y más frecuentes [147]. Dicha sintomatología **típica** es parte fundamental del diagnóstico de la ERGE debido a las limitaciones de las distintas pruebas médicas y a no existir ninguna considerada como el “gold standard” [148].

La pirosis debe ser considerada como el dato más característico, selectivo e incluso definitorio de la ERGE [19] [149] [150]; se considera como el ardor o quemazón ascendente desde el epigastrio hasta el cuello por la zona retroesternal. Regurgitación sería la percepción de flujo de contenido gástrico hacia la boca o hipofaringe [4].

En el estudio internacional DIGEST [151] se estimó que la pirosis es la más frecuente de las manifestaciones de la ERGE, seguida de la regurgitación [1]. Una comunicación sobre 2153 adultos españoles refiere que en el 57,6 % de las ocasiones concurrían, en el 42,4 % predominaba la pirosis y en el 5,3 % era la regurgitación el único síntoma guía [33].

Según la clínica la ERGE se ha dividido en típica y atípica [138]. La primera se considera cuando predominan las manifestaciones clásicas de pirosis y/o regurgitación; otros síntomas digestivos menos característicos son la disfagia, los eructos, las náuseas, el hipo o la sialorrea. En la ERGE atípica puede existir afectación a nivel respiratorio a modo de asma, tos crónica o hipo [152]; otros sistemas que se pueden afectar son el otorrinolaringológico (con laringitis, afonía o nódulos laríngeos), el cardiológico (expresado por dolor torácico) y el maxilofacial (alteraciones dentales) [17] [153] [154].

1.1.9. Complicaciones

La ERGE puede conllevar la existencia de úlceras profundas en el 5 % de los casos, de los cuales menos del 2 % presentará algún grado de hemorragia digestiva y entre el 1,2 % y el 20 % originará disminución del calibre esofágico en su cicatrización [155] [156] Dicho compromiso de la luz ocurre a partir de anillos, membranas o estenosis fibróticas que generan disfagia [157].

Esófago de Barrett y adenocarcinoma:

En determinados casos de ERGE se llega a la formación de metaplasia intestinal columnar en el esófago (esófago de Barrett), que puede evolucionar a displasia y adenocarcinoma [158]. La posible clínica del proceso no se diferencia de la de la ERGE [159].

Su despistaje mediante endoscopia podría plantearse en enfermos de edades medias que han padecido síntomas de ERGE durante más de 10 años [160], aunque este es un tema controvertido en la actualidad [63]. Se calcula que aproximadamente entre el 1 % y el 4 % de pacientes no seleccionados presentan esófago de Barrett [161] [162] [163]. En ERGE de larga evolución se calcula que la incidencia de desarrollo anual de Barrett se sitúa en menos del 1 %, con prevalencias que pueden estar entre el 6 % y el 12 % en seguimientos a 20 años [142] [161]. La edad media al diagnóstico es de aproximadamente 55 años [164]. Actualmente se intentan describir FR cuya presencia aumente el riesgo de sufrir esta patología y establezcan la necesidad de despistaje endoscópico en enfermos con ERGE. Diversos estudios y guías señalan a la edad, el sexo, la duración de los síntomas de ERGE, el tabaco y la obesidad como algunos de ellos [95] [165] [166]. El esófago de Barrett se ha asociado a un incremento de riesgo del adenocarcinoma de esófago de entre el 0,27 y el 5 % anual [159] [167] [168]. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con esófago de Barrett no complicado por adenocarcinoma es similar a la de aquellos con trastornos benignos del esófago, y menos del 5 % de los pacientes con adenocarcinoma tienen un diagnóstico previo de esófago de Barrett [169].

La incidencia del adenocarcinoma de esófago ha crecido durante las últimas dos décadas en Europa y Estados Unidos [170] [171]. Aparece en hombres mayoritariamente (5:1) [172], presentando una mortalidad comprendida entre el 80-90 % a los 5 años [173].

1.1.10. Efectos de la ERGE sobre la calidad de vida: impacto individual y social

La ERGE afecta de manera importante a la calidad de vida [174] [175], incluso al mismo nivel que la originada por la cardiopatía isquémica [176].

Su incidencia en la productividad está demostrada [177] [178]; el mayor gasto que origina corresponde a los costes directos [179].

La clínica del tracto superior es la más frecuente del aparato digestivo, siendo la ERGE la primera causa de consulta por motivo gastrointestinal en número absoluto [180]. En España un 28 % de las personas que sufren ERGE consultan cada año por este motivo [181]. La ERGE provoca 300 consultas y 56 exploraciones (32 endoscópicas y 24 radiológicas) por cada 1000 habitantes/año [174]. Así, la ERGE supondría el 2,7-4,5 % del total de las consultas médicas en Atención Primaria [182] [183].

1.1.11. Diagnóstico

Generalidades:

En la práctica clínica habitual el establecimiento de un diagnóstico certero de ERGE va a venir determinado por una clínica compatible, a lo que se añadirá en determinados casos la realización de una endoscopia [184]. Una correcta anamnesis no es menos válida para el diagnóstico que el empleo de exploraciones complementarias [185].

Dada la gran frecuencia de los síntomas de ERGE es preciso ser razonable en el empleo de las técnicas diagnósticas invasivas, aunque sin olvidar la posibilidad de que exista patología relevante [150]. Debido a su

accesibilidad y capacidad para descartar lesiones graves, actualmente se considera a la endoscopia como la exploración de primera elección [186]. La estrategia diagnóstica puede variar según la edad del paciente, según la duración del proceso, posibles FR para patología relevante u otras variables; en todo caso, debe primar un consumo de recursos adecuado [185].

Estudios recientes señalan que en un 60 % de los casos el diagnóstico se realizó a través de los síntomas, que en un 30-45 % se solicitó endoscopia o consulta al especialista y que un 57-65 % estaban recibiendo IBPs (estudios Sympathy I y III) [21] [187].

Diagnóstico basado en síntomas-Síntomas de Alarma (SA):

El diagnóstico de la ERGE basado en los síntomas es la recomendación general y unánime de las guías de práctica clínica [12] [138] [188] [189], que consideran apropiado iniciar tratamiento directamente y sin indicar pruebas instrumentales a enfermos que refieren sintomatología típica de ERGE sin SA [12] [121] [160] [190] [191]. Esta recomendación se aplica tanto en estudios experimentales [192] [193] como a nivel práctico [6] [194]. En España los expertos aceptan que la ERGE se puede diagnosticar a partir de los síntomas típicos [185] [195], constituidos por la pirosis y la regurgitación [11] [154].

Algunos estudios reconocen que hasta un 95 % de los pacientes con ERGE típica podrían llegar a no precisar endoscopia [12]. Otras comunicaciones, refieren un alto porcentaje de pérdida de lesiones potencialmente relevantes (más del 50 %) si no se realiza endoscopia, haciendo hincapié en la búsqueda de factores de priorización [196]. Los grandes grupos de consenso parecen estar de acuerdo en que la existencia de dos o más episodios sintomáticos por semana podría usarse como elemento para determinar la existencia de ERGE [65]; frecuencias sintomáticas menores son improbables que se asocien a patologías importantes o graves [11] [197]. Aunque la duración de la clínica de ERGE sí ha demostrado generar una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones [59], no se ha encontrado un periodo de tiempo mínimo necesario para la aparición de éstas.

Sin embargo, el mejor procedimiento para la valoración sintomática de la ERGE es desconocido, y hasta ahora no se ha conseguido un método óptimo y uniforme [198] [199]; los expertos recomiendan que el interrogatorio para investigar la presencia de síntomas debe ser extremadamente cuidadoso, garantizando que el paciente entiende y relata adecuadamente su padecimiento [11] [65]. Algunos autores han tratado de optimizar la sintomatología como método diagnóstico de la ERGE a través de cuestionarios estructurados [200] [201] [202], aunque su aplicabilidad es escasa y actualmente no existe ninguno aceptado universalmente [203]. Este abordaje mediante cuestionarios es poco útil en la práctica diaria, con discordancias a la hora de interpretar los términos y el concepto de pirosis [11]. En nuestro país se realizó una adaptación de encuestas diseñadas en los Estados Unidos [204], que tienen buena reproducibilidad y validez para pacientes sometidos a endoscopia [205]; por desgracia, esta adaptación sólo fue capaz de predecir de forma discreta los hallazgos endoscópicos, al contrario que en la versión inglesa [206]. Un elemento que supone una gran mejoría en el valor predictivo de los síntomas es su descripción en la anamnesis, consiguiéndose una sensibilidad y especificidad aceptable en situaciones en las que el médico emplea el tiempo necesario en interrogar con un lenguaje ajustado al enfermo. Esto no debe hacerse preguntando a través de palabras aisladas, cuyas definiciones el paciente puede no entender, sino empleando frases o giros que las expliquen y pongan en contexto [207]. La pirosis es el síntoma que mejor discrimina a los pacientes con ERGE [208]. Aunque los estudios no son homogéneos, la pirosis ofrece una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 53 % [11]; las cifras para la regurgitación son del 66 % y del 58 % respectivamente [74] [203]. Otros autores suben el valor de las especificidades aportadas por la pirosis y la regurgitación para diagnosticar la ERGE al 89 % y 95 % [149]. La sensibilidad y especificidad para la unión de la pirosis y la regurgitación podría estar en torno al 72 % y al 63 % respectivamente [74], con un valor predictivo positivo del 59-70 %.

A la hora de identificar afectación endoscópica en pacientes con sintomatología clásica de ERGE, un importante estudio clásico informó de la existencia de esofagitis en sólo un tercio de ellos [209]. La intensidad de los síntomas tampoco parece ser un buen predictivo de la posibilidad de daño mucoso o del grado del mismo [12] [210] y es difícil de cuantificar [211].

Aunque existe un mayor número de enfermos con pirosis relevante dentro del grupo de la ERGE erosiva (un 95 %), también se da en un alto porcentaje en pacientes con ERGE sin afectación endoscópica (en un 83,5 %) [202]. Por lo tanto, la predicción de un diagnóstico de levedad o gravedad solamente a partir de los síntomas no es suficiente [212]. Otros elementos que podrían intervenir para evitar un diagnóstico de ERGE basado únicamente en los síntomas y a favor de la realización de pruebas complementarias son la edad, el sexo, las enfermedades asociadas-factores de riesgo (FR) y la opinión o predisposición del paciente respecto a la endoscopia, lo que hace que la valoración de riesgo individualizada sea un factor importante [213] [214]. Del diagnóstico basado en síntomas se excluye a los pacientes que presentan síntomas o signos que sugieran complicación (SA), cuando exista incertidumbre diagnóstica, clínica atípica o si el médico estima apropiado la realización de pruebas complementarias [186] [215].

Los SA englobarían una serie de situaciones en las que la necesidad de contar con una endoscopia preferente sería evidente por la supuesta mayor probabilidad de estar asociadas a entidades importantes [216]. Sin embargo, hay pocos datos sobre el valor predictivo positivo de los SA para tener hallazgos relevantes en la ERGE [217]. Ocurre lo mismo en la dispepsia, donde se reconoce una baja evidencia al respecto [218].

Los SA pueden variar según las distintas sociedades, aunque todas ellas reconocen la sospecha de enfermedad relevante, pérdida de peso, disfagia-odinofagia, sangrado, clínica extradigestiva, inmunodeficiencia, síntomas de larga evolución nunca estudiados, despistaje de Barrett y fracaso del tratamiento empírico [70] [219] [220] [221].

La disfagia y odinofagia se etiquetan como SA específicos de las patologías esofágicas, sugiriendo hallazgos relevantes como esofagitis grave, estenosis o tumores [222], especialmente en varones [223]. No obstante, el valor real de la disfagia como SA para el diagnóstico de la enfermedad maligna tiende a relativizarse en nuestros días, tanto porque no es infrecuente en pacientes con ERGE leve y en la población general, con prevalencias de hasta 15 % en mayores de 65 años [65] [224], como por su baja sensibilidad diagnóstica y menor valor predictivo positivo del esperado para el diagnóstico

de malignidad. Se ha afirmado que una correcta anamnesis en pacientes con disfagia permite conocer su origen hasta en el 80 % de los casos [225] y existen algunos protocolos en los que la recomendación de realizar endoscopia ante su aparición presenta matices [226] [227] [228]. Se admite que es muy probable que a la hora de percibir este síntoma entren varios factores de difícil catalogación [229]. Es importante señalar que su remisión tras tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) suele ser rápida cuando no existe patología maligna [230]. Los enfermos en los que persiste o progresa la clínica a pesar de tratamiento efectivo con IBPs durante dos o más semanas también se incluyen como con SA [138] [231], aunque algunos autores han comunicado posteriormente menos lesiones en esta situación que en enfermos no tratados [232].

Diagnóstico basado en ensayo empírico con inhibidores de la bomba de protones:

La gran eficacia de estos fármacos llevó a propugnar la respuesta clínica a su empleo como método diagnóstico [233]. No deben existir SA para considerar el empleo de esta estrategia [234]. La mayor rentabilidad diagnóstica estaría en descartar la ERGE en enfermos que no responden a IBPs más que para establecer el diagnóstico [235].

Estudios con dosis altas dan una sensibilidad en torno al 80 % [236], con especificidades cercanas al 60 % y con reducciones del 64 % en el número de endoscopias requeridas [237]. Sin embargo, la eficacia de los IBPs no es absoluta; puede existir persistencia clínica hasta en un 40 % de los sujetos [238], sobre todo en casos de ERGE no erosiva [239].

Cuatro semanas de media de tratamiento con IBPs serían lo adecuado en esta aproximación diagnóstica [240]. Otros autores suben el tiempo a 8 semanas [89] [241], aunque podrían ser válidos 7-14 días en la ERGE típica [242] y 3-6 meses en las manifestaciones extraesofágicas [243]. Se recomienda su empleo con la duración mínima necesaria ya que su consumo en nuestro medio es 2-3 veces superior al de otros países de nuestro entorno [244]. La persistencia de la remisión sintomática con el tratamiento con IBPs es un buen indicador de la ausencia de recidiva de la ERGE [245]. Existe un grado

de recomendación B (basado en pruebas fundadas) sobre la necesidad de endoscopia para evaluar a los pacientes con ERGE que no respondan a tratamiento de dos dosis diarias de IBPs [246]; de ello se deduce que la no respuesta clínica al IBP se consideraría al mismo nivel que la existencia de algún SA a la hora de considerar la necesidad de endoscopia.

Todos los IBPs han obtenido resultados favorables como método de diagnóstico de la ERGE, independientemente de la dosis [247] [248].

Entre las ventajas de este enfoque destacan su simplicidad, carácter no invasivo, tolerabilidad, facilidad de prescripción y ahorro en costes directos y tiempo perdido por el paciente [237] [249] [250]; se estima que este método diagnóstico es 10 veces más barato que la endoscopia [251] [252] y ha sido validado por estudios recientes [253]. Además, los expertos reconocen que es difícil para los clínicos no prescribir terapia si la endoscopia no se realiza de manera inmediata [254]. Entre los aspectos negativos de este enfoque se encuentra la posibilidad de enmascarar o retrasar el diagnóstico de patología grave como úlceras, neoplasias o esófago de Barrett [255] [256] y la imposibilidad de evaluar fallos en el tratamiento específico [121]. También se debe valorar la posibilidad de interacción de los IBPs con otros fármacos, su efecto rebote, la deficiencia de vitamina B12 que podrían originar y la posible predisposición a infecciones por *clostridium*, neumonías y fracturas de cadera [257]. Estos pueden ser los motivos por el que la implantación en el manejo de la ERGE de una actitud empírica si no hay SA no sea homogénea ni esté extendida en nuestro medio [258] [259], donde podría usarse incluso en sólo el 5 % de los casos [260]; no parece que el problema se sitúe en la desinformación de los profesionales, con un grado de conocimiento del 75 % [261]. La falta de aplicación del tratamiento empírico podría ser la escasez de estudios en nuestro medio que pongan de manifiesto que los enfermos sin SA presentan escasa probabilidad de hallazgos relevantes. Una situación parecida ocurre en los casos con dispepsia sin SA [262]. Así, expertos de nuestro país reconocen que la aparición de ERGE clínica (o cualquier otro síntoma digestivo alto) lleva asociada la solicitud de endoscopia en un alto porcentaje de casos [263].

Endoscopia y su priorización:

Las indicaciones generales para valorar su petición en la ERGE serían excluir otras enfermedades o complicaciones (sobre todo si los síntomas son indeterminados o de alarma [22]), para detectar el esófago de Barrett, para diagnosticar la presencia de esofagitis y su gravedad y para dirigir y evaluar la efectividad del tratamiento [154]. En todos los intentos de describir la esofagitis utilizando endoscopia se aceptan como signos inequívocos las erosiones, úlceras y estenosis; los cambios de coloración, eritema, borramiento de la línea Z, aumento de la vascularización, edema o friabilidad no se valoran en este sentido y las endoscopia con este resultado no son diagnósticas de ERGE, especialmente por el hecho ya comunicado de la existencia de una importante variabilidad interobservador en estos hallazgos [19]. Hay distintos sistemas de gradación de la afectación endoscópica por ERGE. Desde hace tiempo se ha utilizado la clasificación de Savary-Miller [264] con sus modificaciones posteriores. En ella hay cuatro grados de posible afectación [265] [266].

En los últimos años se ha introducido e impuesto una nueva gradación conocida como clasificación de Los Angeles, que también establece cuatro grados de alteración mucosa [267], y que en sentido amplio sería equiparable a la anterior [265] [266]. Los grados A y B serían consideradas formas leves y los dos restantes graves [89]:

- Grado A: una o más roturas mucosa no mayores de 5 mm de longitud que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos.
- Grado B: una o más roturas mucosas mayores de 5 mm de longitud que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos.
- Grado C: una o más roturas mucosas que son continuas entre las crestas de dos o más pliegues mucosos, pero que afectan a menos del 75 % de la circunferencia.
- Grado D: una o más roturas mucosas que afectan como mínimo al 75 % de la circunferencia esofágica.

En algunos atlas se opta incluso por la descripción, alejándose de los necesarios encasillamientos que suponen a veces las clasificaciones rígidas [268]. La endoscopia proporciona el medio más preciso para valorar en detalle la mucosa esofágica, pero también a otros niveles, confirmando el diagnóstico de ERGE si hay esofagitis [269] [89]. A destacar que tras la implantación del tratamiento erradicador frente al *H. pylori*, la ERGE es la indicación más frecuente de la endoscopia [270] y la esofagitis se va configurando como el hallazgo endoscópico alto con mayor incremento de aparición [271]. Un estudio sobre 789 pacientes con síntomas de ERGE mostró esofagitis en el 45 % [272]. La identificación de esofagitis es evidencia inequívoca de ERGE, a pesar de que hasta el 15 % de las personas que la padezcan puedan estar asintomáticas [273].

En detrimento de la endoscopia está el que es insensible para el diagnóstico de ERGE si ésta es no erosiva [160] [265] [266]; esta situación ocurre en el 37-81 % de los casos. La ERGE no erosiva y la que va acompañada de esofagitis no pueden ser diferenciadas a priori a partir de criterios clínicos [274]. La intensidad de los síntomas de ERGE tampoco tiene una clara concordancia con los hallazgos endoscópicos [275] [276], y existe baja probabilidad de desarrollar una complicación esofágica en pacientes con síntomas típicos, lo que no justificaría la realización sistemática de una endoscopia en la ERGE en todos los casos [19]. Sin embargo, la endoscopia constituye hoy por hoy la aproximación más empleada ante un sujeto con síntomas del tracto digestivo superior [277]; esto es así por su visión directa, valor pronóstico, posibilidad de toma de muestras si es necesario o el abordaje terapéutico que ofrece en algunos enfermos [250] [278]. En todo caso, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda la realización de la endoscopia sólo en las siguientes situaciones: presencia de disfagia u odinofagia, clínica persistente o progresiva a pesar de tratamiento, pérdida involuntaria de más del 5 % del peso, evaluación de pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, screening del esófago de Barrett en casos seleccionados, vómitos persistentes, evaluación de pacientes con síntomas recurrentes tras procedimientos endoscópicos o quirúrgicos antirreflujo, pacientes inmunodeprimidos, presencia de masas, estenosis o úlceras en un esofagograma previo y/o hemorragia digestiva o anemia ferropénica; la presencia de úlceras recomendaría la endoscopia de

seguimiento [154] [219] [220]. Por otra parte, la Asociación Americana de Gastroenterología, aunque admite la necesidad de endoscopia si existe disfagia persistente, reconoce que no existe una evidencia de calidad que respalde el uso rutinario de las señales de alarma como herramienta de cribado, dando al uso de estos SA (excepto la disfagia) un grado de insuficiencia a la hora de decidir la necesidad de gastroscopia [246]. Aunque la endoscopia se indique por clínica de ERGE, los hallazgos pueden situarse a cualquier nivel de tracto digestivo superior. Algunos autores consideran diagnósticos endoscópicos no relevantes a aquellos cuyo abordaje sería indicar IBPs, como la esofagitis leve, la hernia de hiato y la gastroduodenitis no erosiva [279] [280]. Los diagnósticos serían relevantes si su conocimiento fuera imprescindible ya que tendrían un tratamiento o controles diferentes al manejo empírico con IBPs [196].

En relación a la edad, no hay evidencias suficientes para aconsejar o desaconsejar la realización de endoscopia en adultos mayores de determinada edad. Generalmente se proponen los 50 años [63] [246] [281], reconociendo los autores más especializados en el tema que la edad podría no ser determinante a la hora de indicar o no una endoscopia en el estudio de la ERGE [282] o en el despistaje de lesiones malignas como el cáncer gástrico, muy raro antes de los 45 años si bien incrementándose después de esta edad [283] [284]; son necesarios más estudios que posicionen y aclaren este punto [285]. Tampoco está claro el momento adecuado de su posible realización en casos con ERGE de larga duración [216]. El empleo de tratamiento médico efectivo podría aumentar la posibilidad de falsos negativos de la prueba [286], siendo éste punto otro posible objeto de estudio [254].

La endoscopia tiene un porcentaje de complicaciones muy baja, situándose en menos del 0,15 % [287]. Aunque es la exploración endoscópica más económica [288], su realización en gran número y con indicaciones no bien establecidas puede gravar la actividad de un Servicio de Digestivo en términos de disponibilidad de tiempo y personal para otras actividades. Una indicación correcta parece determinar además la rentabilidad económica de la prueba en términos de eficiencia [289]. A partir de datos de prevalencia de la ERGE se estima que supone una carga de trabajo de aproximadamente 48 pacientes por 1000 habitantes al año, siendo obvio que realizar una

endoscopia a todos ellos no sería asumible por ningún sistema [290]. La búsqueda por lo tanto de grupos de enfermos en los que la endoscopia es más rentable en términos diagnósticos es un objetivo importante en nuestros días.

La Sociedad Americana de Gastroenterología y el Panel Europeo sobre adecuación de la endoscopia gastrointestinal han propuesto guías para rentabilizar el empleo de la endoscopia y evitar su sobre-uso en sistemas de acceso abierto [63] [214] [291] [292] [293] [294]. A destacar que según el Panel Europeo (EPAGE), ningún escenario en la ERGE fue considerado como de necesidad obligada de endoscopia sino de apropiada en mayor o menor grado [295]. Estas recomendaciones, a veces complejas, están basadas en opiniones de expertos o, incluso, sólo en votaciones de un reducido número de ellos para diferentes situaciones clínicas, más que en datos específicos al respecto. En todo caso, estudios amplios basados en estas directrices informan de un 22 % de indicaciones inapropiadas a priori, con sensibilidad del 85 % pero especificidad del 28 % a la hora de detectar hallazgos relevantes [296]. La mayoría de los estudios no están específicamente realizados en el subgrupo de enfermos con ERGE, si bien hacen referencia a los mismos parámetros recogidos en las guías de la ERGE (edad, SA) como elementos predictivos de patología relevante [297] [298] [299]. Se apunta que la propia ERGE sería un factor a considerar a la hora de tener menos lesiones graves [298].

Otros métodos diagnósticos:

En general son muy poco utilizados en la práctica clínica habitual y tienen importantes limitaciones. La radiología es poco fiable [188] y la impedanciometría se encuentra en introducción [300].

Aunque durante años se consideró a la pHmetría como la prueba de referencia en el diagnóstico de la ERGE, su sensibilidad es menor del 70 % [235] [301] y se ve lastrada por su difícil reproductibilidad [154], su escasa disponibilidad, coste, falta de aceptación por el paciente y problemas técnicos frecuentes [5].

1.1.12. Diagnóstico diferencial

Dispepsia:

La dispepsia, junto con la ERGE, son los dos grandes complejos sindrómicos del tracto digestivo superior. La dispepsia en sentido amplio sería la sensación de disconfort digestivo alto en un paciente no estudiado durante al menos 4 semanas [302], mientras que se catalogaría como dispepsia funcional cuando hay evaluaciones sistemáticas negativas, básicamente una endoscopia sin hallazgos relevantes [218] [303]. La clasificación surgida del Grupo de Consenso de Roma III ha dividido los trastornos gastroduodenales funcionales en dispepsia, trastornos derivados del exceso de gases y náuseas-vómitos. Dentro de la dispepsia funcional existirían el síndrome de distrés postprandial y el del dolor epigástrico [304].

En nuestro país tiene una gran prevalencia, incluso de un 20-40 % [305] [306], aunque es de difícil cuantificación por el gran número de manifestaciones a los que puede referirse: dolor o malestar, sensación de hambre, ruidos intestinales, hinchazón, eructos, plenitud, náuseas, intolerancia alimentaria, etc [302].

Hay que tener en cuenta que la alta prevalencia de la ERGE y la dispepsia hace que a veces concurren [262] y sean difíciles de discriminar [307], algo especialmente probable en casos de ERGE no erosiva [302]. Sin embargo, los consensos actuales señalan la necesidad de separar clínicamente ambas entidades [10], aún aceptándose la posibilidad de solapamientos en algún subgrupo de pacientes [262] [308]. El manejo de esta entidad, aunque comparte algunos puntos con el de la ERGE (como la recomendación por algunos autores de realizar endoscopia en enfermos con SA o incluso en mayores de 50-55 años aunque no los tengan [7] [218]), tiene líneas de actuación diferenciadas [309]. Existen al menos tres opciones de manejo: “test and treat” frente a *H. pylori*, IBPs de forma empírica o realizar endoscopia de inicio [310] [311] [312]. Así, en zonas con alta prevalencia de *H. pylori* se propugnan estrategias basadas en el “test and treat” frente al *H. pylori*. Al contrario que en la ERGE, el tratamiento inicial con IBPs puede dar lugar a alivio completo de los síntomas en sólo el 25-50 % de los dispépticos, si bien

éste manejo es otra de las posibilidades propugnadas [218] [303]. La necesidad y el momento de realización de una endoscopia, al igual que en la ERGE, tampoco está suficientemente establecido: aunque para ser catalogada de funcional se necesita una endoscopia normal, algunos trabajos plantean una baja utilidad de la prueba al respecto [313] y una revisión sistemática concluyó que el hecho de haber realizado una endoscopia no ofrecía una mejor evolución en la clínica del enfermo respecto a otras estrategias [7]. Además, los procesos malignos del tracto gastrointestinal alto son una causa rara de dispepsia en Atención Primaria [314] [315].

Otros:

- Esofagitis eosinofílica: puede generar pirosis en niños y manifestarse como disfagia tras la adolescencia [316]. Es una entidad que en ocasiones es difícil de separar de la ERGE [316].
- Esofagitis medicamentosas: existe una amplia variedad de fármacos que pueden provocar agresión local de la mucosa esofágica, entre ellos los antiinflamatorios y el ácido-acetil-salicílico [93].
- Esofagitis infecciosas: el esófago raramente se ve afectado por infecciones, salvo que exista un compromiso del sistema inmune. Entre ellas, la más frecuente es la candidiasis. Las víricas más habituales son las producidas por citomegalovirus y el virus del herpes simple [317] [318].
- Trastornos motores: incluyen una serie de situaciones clínicas cuyos síntomas (especialmente la disfagia), se sospecha que tienen un origen esofágico y están relacionados con disfunciones de los esfínteres y/o alteraciones en la peristalsis [319].
- Trastornos funcionales del esófago (esófago irritable): son enfermos que refieren síntomas esofágicos variados que no son explicables por trastornos estructurales, alteraciones motoras objetivables ni ERGE. Su base patogénica estaría en anormalidades sensoriales [320].
- Cardiopatía, broncopatías, cuadros otorrinolaringológicos: el dolor torácico constituye la manifestación atípica más frecuente de la ERGE [321]. Su existencia obliga a un estudio cardiológico y a endoscopia si éste es negativo.
- Otros diversos procesos que han sido relacionados de una forma evidente o no con la propia ERGE son tos crónica, globo faríngeo, faringitis crónica, leucoplasia recurrente o laringitis [322].

1.1.13. Tratamiento

Su objetivo es proporcionar alivio sintomático, curar la esofagitis, prevenir complicaciones, evitar la recidiva, mejorar la calidad de vida y maximizar los recursos [184]. Aunque no será objeto de nuestro estudio un análisis exhaustivo del tratamiento de la ERGE, es necesario destacar que las modificaciones del estilo de vida basadas en actuar sobre posibles FR no han demostrado un claro beneficio [323] y que el enfoque primordial del tratamiento médico va dirigido desde hace tiempo a la supresión ácida [324], ajustando la dosis a la mínima necesaria para mantener al paciente asintomático, lo que haría prescindible el control endoscópico sistemático [245] [325].

Los antiácidos y los anti-H₂ son poco eficaces en la ERGE, especialmente si hay esofagitis [326] [327]. El empleo de procinéticos podría ser de utilidad cuando predomina la regurgitación [328].

Los IBPs son los fármacos indicados para el tratamiento inicial y de mantenimiento de la ERGE erosiva [329] y no erosiva [330] [331].

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La clínica del tracto digestivo superior es una de las causas más frecuentes de consulta médica y genera un importante gasto sanitario, entre otros motivos por la solicitud para su estudio de un gran número de endoscopias digestivas altas. La ERGE es una de estas entidades.

La ERGE es un grave problema de salud por su alta prevalencia, por la afectación que genera en la calidad de vida de quien la padece y por la gran cantidad de recursos económicos que consume [34] [74] [332]. Pero además, la ERGE es una entidad que a fecha de hoy sigue planteando una serie de puntos controvertidos:

- Aspectos epidemiológicos como los FR para padecer la enfermedad o lesiones relevantes en aquellos que la presentan no sólo no están

claramente delimitados sino que en ocasiones son contradictorios [5] [46] [78].

- Las recomendaciones para su abordaje plasmadas en las distintas guías de actuación están basadas en consensos de expertos [22] [138] [219] [333], apoyándose en revisiones de estudios considerados como de mediana calidad y con escaso grado de evidencia científica [19]. No existen en nuestro medio estudios que valoren la idoneidad de estas guías. Por otra parte, su diagnóstico exacto y su manejo carecen de una única vía establecida [222] [295] ya que:
 - Numerosas guías recomiendan la endoscopia como método de diagnóstico y abordaje [78] [150]. Sin embargo, dicha prueba es poco sensible [272] [334], con elevado consumo de recursos, molesta y en ocasiones no accesible y mal aceptada por los pacientes [335].
 - Es aceptado que en algunos casos, principalmente en aquellos en los que no existen SA (ausencia de semiología de enfermedad grave) los pacientes podrían ser diagnosticados [278] [336] y tratados de forma empírica en función de las manifestaciones clínicas y sin endoscopia [89] [107] [256]. Pero es posible que este planteamiento enmascare y retrase el diagnóstico de patologías que necesitarían un tratamiento rápido y agresivo [65] [236]. Quizá por este motivo, en nuestro medio es muy habitual que se solicite una endoscopia a la gran mayoría de los enfermos con ERGE o dispepsia sin SA en algún momento de su evolución [279]; probablemente muchas de ellas son innecesarias.

Se requieren por lo tanto trabajos que traten de esclarecer la necesidad o no de la endoscopia en la ERGE [78], así como de elementos de priorización de dicha prueba en los casos en los que se indique, tanto en la ERGE como en el resto de situaciones [337] [338] [339].

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

La situación más frecuente en la ERGE es la que ocurre cuando los pacientes presentan pirosis y/o regurgitación como síntomas predominantes sin SA. La última gran conferencia de consenso en ERGE y las guías recientes nacionales y extranjeras plantean la posibilidad de un manejo empírico inicial a base de IBPs si no hay SA y endoscopia en el caso contrario. Sin embargo, hay pocos datos sobre el valor predictivo positivo de los SA para obtener hallazgos relevantes en la ERGE y en otros síndromes digestivos altos. Tampoco se conoce si la existencia de algunos FR condicionaría la necesidad de endoscopia independientemente de los SA.

Nuestro planteamiento consiste en determinar en qué pacientes con ERGE clínica la endoscopia sería más rentable a la hora de encontrar lesiones de conocimiento obligado, así como la búsqueda de elementos o FR que nos permitieran predecir la existencia o no de estos hallazgos trascendentes. Se trataría también de ver si es posible limitar las indicaciones generales de la endoscopia a una serie de supuestos para mejorar su eficiencia a partir de una preselección clínica basada en la ERGE y otros datos clínico-epidemiológicos, lo que permitiría dirigir recursos a pacientes en los que su realización supusiera una actitud diferente al tratamiento con IBPs.

OBJETIVOS:

1. Valorar la relación entre la clínica de la ERGE con presencia de afectación endoscópica aislada a nivel esofágico y posible asociación con lesiones gastroduodenales concomitantes.
2. Valorar el grado de predicción que tienen los SA para establecer si la endoscopia se debería hacer de forma inequívoca y en un corto plazo de tiempo cuando estén presentes.
3. Identificar los factores relacionados con la mayor probabilidad de encontrar afectación endoscópica relevante en el total de los pacientes remitidos para endoscopia y en los pacientes con ERGE en particular.

4. Valorar si a partir de una preselección clínica basada en la ERGE los pacientes pueden ser clasificados en subgrupos con distinta probabilidad de tener hallazgos endoscópicos relevantes y así establecer un orden de prioridad a la hora de realizar la endoscopia.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES:

Hemos analizado 907 enfermos consecutivos remitidos para hacerse una endoscopia programada realizada por el mismo explorador en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico de Valladolid durante 24 meses (enero/2006 a enero/2008). Se excluyeron mujeres embarazadas y pacientes menores de 16 años. Tampoco se tuvieron en consideración las endoscopias solicitadas por vía urgente.

Los médicos peticionarios fueron fundamentalmente Médicos de Familia, especialistas en Aparato Digestivo, Medicina Interna y Cirugía. No se realizó preselección según la especialidad que indicara la prueba. Nuestro estudio se limitó a considerar el motivo concreto y puntual de la prueba sin investigar sobre antecedentes o exploraciones pasadas. Sólo se analizó la primera entrevista realizada con su endoscopia correspondiente. Ningún enfermo fue incluido en dos ocasiones. Durante el período de recogida de datos el tiempo máximo de espera para realizarse una endoscopia no superó las seis semanas.

3.2. MÉTODOS:

3.2.1. Diseño

Estudio prospectivo de cohorte única

3.2.2. Entrevista

Todos los pacientes fueron entrevistados por el mismo médico durante al menos 4-5 minutos antes de la realización de la endoscopia utilizando una planilla diseñada previamente (Anexo 1). Sin embargo, para que la anamnesis no presentara el artefacto de estar dirigida, se evitó la estructura de un cuestionario rígido, intentando que fuera una conversación fluida. En todo caso, las cuestiones a valorar siempre fueron formuladas de forma que al paciente le fuera sencillo entender su significado y las distintas opciones de respuesta. Siempre contó con el tiempo necesario para contestar o para formular aclaraciones si no comprendía las preguntas. No entraron a

valoración aquellos sujetos sobre los que no se pudo obtener una información clara en todos los apartados.

Así, además de recogerse la edad, sexo y tratamiento basal (esto último con ayuda de la historia clínica si fue preciso), se planteó la existencia o no de pirosis y/o regurgitación al menos en dos ocasiones en todas y cada una de las últimas cuatro semanas previas a la solicitud de la prueba. Se utilizaron las definiciones habituales de ambos términos: pirosis como la sensación de quemazón que surge del epigastrio o el bajo tórax hacia el cuello y regurgitación como el retorno sin esfuerzo ni náusea del contenido gástrico a la orofaringe; se intentó que el vocabulario fuera lo más ajustado a la capacidad de comprensión que se presumía al entrevistado acorde a su edad o nivel socio-cultural para elevar su rentabilidad.

Se consideró que el paciente tenía ERGE si existía pirosis y/o regurgitación durante al menos dos veces por semana, que debía ir acompañada de afectación de la calidad de vida. Para considerar que existía afectación de dicha calidad de vida se recurrió a giros como “¿esa quemazón que le sube del estómago le influye en algún modo a la hora de realizar su trabajo”, “¿le afecta a la hora de dormir correctamente?”, “¿le impide comer o beber algo que le gusta?”. La base metodológica utilizada fue la escala de impacto de la ERGE (GIS) (Anexo 2). Si el disconfort digestivo alto no era a base de pirosis y/o regurgitación se consideró dispepsia.

Cuando existían varias posibilidades sindrómicas (o si se mezclaban síntomas) elegimos la condición más grave a juicio del paciente; en estos casos se hizo hincapié en la existencia o no de SA y en si el enfermo daba más valor a la pirosis/regurgitación o a la clínica dispéptica a la hora de verse afectado en su quehacer diario.

3.2.3. Síntomas de alarma

La existencia o no de SA fue uno de los principales parámetros investigados. El individuo fue catalogado como con SA a partir de los datos aportados en el volante de la petición y/o de la respuesta que el enfermo daba a la pregunta de cuál era el motivo fundamental o por el que creía que se le

solicitó la endoscopia, así como si tenía o conocía algún otro tipo de síntoma o alteración clínico-analítica que considerara importante. Se complementó con la historia clínica.

Para el establecimiento concreto de SA indagamos sobre si el individuo presentaba o había presentado alguno de los siguientes padecimientos, bien en el momento en el que la endoscopia fue requerida por el peticionario, en el día de la prueba o en ambos: sospecha de neoplasia (basado en la existencia de síndrome general), disfagia u odinofagia, anemia de posible origen digestivo alto, hematemesis, melenas, náuseas o vómitos persistentes, control de Barrett, síntomas atípicos y/o extradigestivos de ERGE, hallazgo patológico en un estudio baritado que aconsejara gastroscopia, inmunodepresión, cirrosis, padecimiento crónico y frecuente de sintomatología típica de ERGE durante más de 5 años sin realización de endoscopia aunque se controlara con tratamiento, estudio de celiaquía, déficit de vitamina B12 u otras alteraciones analíticas que pudieran tener origen gastrointestinal, o, en definitiva, cualquier sospecha clínica o analítica fundada de la presencia de una patología relevante (cuyo diagnóstico, tratamiento o control requiriera de forma obligatoria la ejecución de una técnica endoscópica).

También se consideró como con SA y por lo tanto con indicación a priori de endoscopia a los enfermos en los que la clínica persistía, progresaba o recidivaba a pesar de tratamiento efectivo con IBPs durante dos o más semanas y a los pacientes con clínica de ERGE atípica, debido a que en este caso el valor de los síntomas es muy limitado y su manejo no se ajusta a los protocolos de la ERGE típica.

Síntomas de Alarma [70] [219] [220] [221].

| American Society of Gastro-Intestinal Endoscopy | American College of Gastroenterology | Canadian Consensus Conference |
|--|---|---|
| Sospecha enfermedad relevante | Fracaso tratamiento empírico | Disfagia |
| Disfagia | Datos de complicaciones | Odinofagia |
| Odinofagia | Disfagia | Sangrado |
| Clínica progresiva tras tratamiento | Sangrado | Pérdida de peso |
| Clínica extradigestiva | Pérdida de peso | Dolor torácico no cardiaco |
| Complicación en Radiología de bario | Ahogo-vómitos | Fracaso de tratamiento empírico |
| Inmunodepresión | Dolor torácico | Tratamiento crónico sin gastroscopia previa |
| Signos de sangrado | Larga evolución | |
| Previo a Cirugía | Requerimiento de tratamiento continuo | |
| | Despistaje de Barrett | |

3.2.4. Grupos

Se establecieron cuatro tipos de indicaciones en los enfermos que acuden para una endoscopia, con lo que los clasificamos en los siguientes grupos:

- Con ERGE clínica típica (pirosis y/o regurgitación) y sin ningún SA (**Grupo I**).
- Con ERGE clínica típica y con SA añadido (**Grupo II**).
- Sin ERGE clínica típica ni SA (**Grupo III**). Corresponderían a pacientes con clínica dispéptica pero sin SA.
- Sin ERGE clínica típica pero con algún SA (**Grupo IV**). Serían aquellos enfermos caracterizados por presentar SA pero sin ERGE típica, pudiendo tener o no clínica dispéptica.

3.2.5. Factores de riesgo

En relación a los FR para ERGE y/o hallazgos relevantes, se estudiaron la edad y el sexo de una manera independiente. También se indagó sobre la existencia de una ingesta alcohólica crónica superior a 20 gr/día (tanto en hombres como en mujeres), tabaquismo (considerado como fumar más de 10 cigarrillos al día), sobrepeso relevante-obesidad (IMC superior a 30 kg/m²; este cálculo se realizó en el momento de la entrevista), algún tipo de cirugía sobre el esófago-estómago o duodeno que implicara una disrupción de la normal anatomía de la zona, consumo de antiinflamatorios no esteroideos/ácido acetilsalicílico durante al menos 1 semana en el último mes o de medicación que se ha relacionado con posible acción relajante del esfínter esofágico inferior (antagonistas del calcio, benzodiazepinas, teofilina, mórnicos, barbitúricos, dopamina, nitratos, bifosfonatos, anticonceptivos, antagonistas alfa o betaadrenérgicos), así como de anticoagulantes de forma crónica.

Aunque algunos enfermos referían conocer a priori la posible existencia de hernia de hiato, esto no fue tenido en cuenta como FR, ya que esta información no se podía comprobar de forma cierta más que tras la endoscopia y en muchas ocasiones los pacientes confunden su existencia con el hecho de tener reflujo patológico.

3.2.6. Medicación

Se anotó la toma de medicación para la ERGE cuando había sido mantenida y durante un período de tiempo de al menos 2 semanas. Dichos fármacos fueron antiácidos, antiH₂, IBPs y/o procinéticos.

3.2.7. Endoscopia: procedimiento

Tras la anamnesis y recogida de datos se realizó la endoscopia según el procedimiento habitual: en todos los casos se exploró el esófago y el estómago en su totalidad, con maniobra de retroversión gástrica, así como el duodeno hasta su segunda porción. El enfermo había firmado previamente el consentimiento informado.

Las pruebas, con el fin de evitar sesgos de apreciación, fueron realizadas por el mismo endoscopista, experimentado y con apoyo de un sistema de imagen.

Se utilizó anestésico tópico con lidocaína en la mayoría de las ocasiones, aunque se dejó a la elección del paciente. Todos los enfermos incluidos a estudio, con una mejor o peor tolerancia, pudieron completar la exploración. En casos aislados fue necesario recurrir a sedación consciente con midazolam intravenoso. No se registraron complicaciones inmediatas en ninguna de las pruebas.

3.2.8. Endoscopia: hallazgos

Los diagnósticos se establecieron desde el punto endoscópico tras la realización de la endoscopia. En caso de duda se consensuó con otros endoscopistas en ese momento.

Los hallazgos endoscópicos fueron divididos en relevantes (trascendentes/graves) o no relevantes (intrascendentes/leves).

Consideramos diagnósticos endoscópicos no relevantes a aquellos normales o en los que se podría indicar tratamiento empírico; los diagnósticos endoscópicos fueron catalogados como relevantes cuando precisaran tratamiento o control diferente al manejo empírico con IBPs.

Todos los hallazgos se recogieron en la base de datos, aunque para decidir sobre la existencia o no de lesiones trascendentes se tuvo en cuenta el de mayor relevancia endoscópica de todos.

Dentro de los diagnósticos no relevantes entraron las endoscopia normales y aquellas en las que sólo se apreció esofagitis leve (grados A y B de la clasificación de Los Ángeles), hernia de hiato por deslizamiento no complicada o de pequeño-mediano tamaño (2 a 3-4 cm desde la transición mucosa esófago-gástrica al hiato) y gastritis no erosivas (imágenes en Anexo 5).

Dentro de los diagnósticos relevantes incluimos la esofagitis grave (C y D de la clasificación de Los Ángeles o de aspecto no péptico, el esófago de Barrett, los anillos, estenosis, las hernias de hiato mayores de 4 cm, las úlceras pépticas, las gastritis erosivas, las duodenitis o cualquier lesión con efecto masa o mínima posibilidad de tener origen neofornativo (imágenes en Anexo 5).

Los pacientes que presentaron estenosis de origen indeterminado, esofagitis infecciosas, eosinofílicas, cáusticas, lesiones submucosas, trastornos motores o cualquier otro hallazgo esofágico cuya entidad justificaría la realización de una endoscopia se encuadraron en el grupo “otros diagnósticos”. Esta categoría se consideró como hallazgo relevante.

El control del resultado histológico cuando hubo toma de muestras se realizó de forma rutinaria, aunque no ha sido objeto de estudio detallado ya que no aporta información suplementaria a los parámetros analizados. Cuando hubo toma de biopsias en endoscopia normales o con hallazgos no relevantes y el resultado fue positivo para enfermedad celíaca, gastritis autoinmune o esofagitis eosinofílica, la endoscopia se incluyó finalmente en la categoría de “otros diagnósticos”, y por lo tanto como diagnóstico relevante. En relación a la toma de muestras para test de la ureasa rápida, su resultado final no implica la existencia de patología endoscópica relevante por sí mismo por lo que no se revisó este aspecto.

3.2.9. Análisis estadístico

Tras la cumplimentación de una planilla por cada caso los datos fueron volcados a una base de datos elaborada con MS Access® especialmente diseñada al respecto, para su posterior análisis estadístico. Dicho análisis se ha realizado utilizando el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 20.0.

Las variables cuantitativas continuas, se presentan en forma de media e intervalo de confianza al 95%. Las variables discretas se presentan en forma de distribución de frecuencias relativas. El punto de corte para las

comparaciones en función de la edad, se estableció en 50 años (también en 60 años para el estudio de algunos puntos concretos).

Para el análisis de la relación entre variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 y/o el riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

La influencia de las variables analizadas en relación con la probabilidad de hallazgos endoscópicos en el análisis bivalente, se realizó mediante el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y cociente de probabilidades (Likelihood Ratio), con sus correspondientes intervalos de confianza, según las fórmulas que se indican a continuación.

| | Hallazgo positivo | Hallazgo negativo |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Factor presente | VP | FP |
| Factor ausente | FN | VN |

$$S = VP / (VP + FN)$$

$$E = VN / (FP + VN)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

$$CP + = S / (1 - E)$$

$$CP - = (1 - S) / E$$

Finalmente se ha construido un modelo multivariante de regresión logística binaria para la variable dependiente "hallazgo relevante" en el total de pacientes y para subgrupos de interés.

4. RESULTADOS

4.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA, HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y RELACIONES ENTRE ELLOS:

4.1.1. Descripción del total de enfermos remitidos para endoscopia

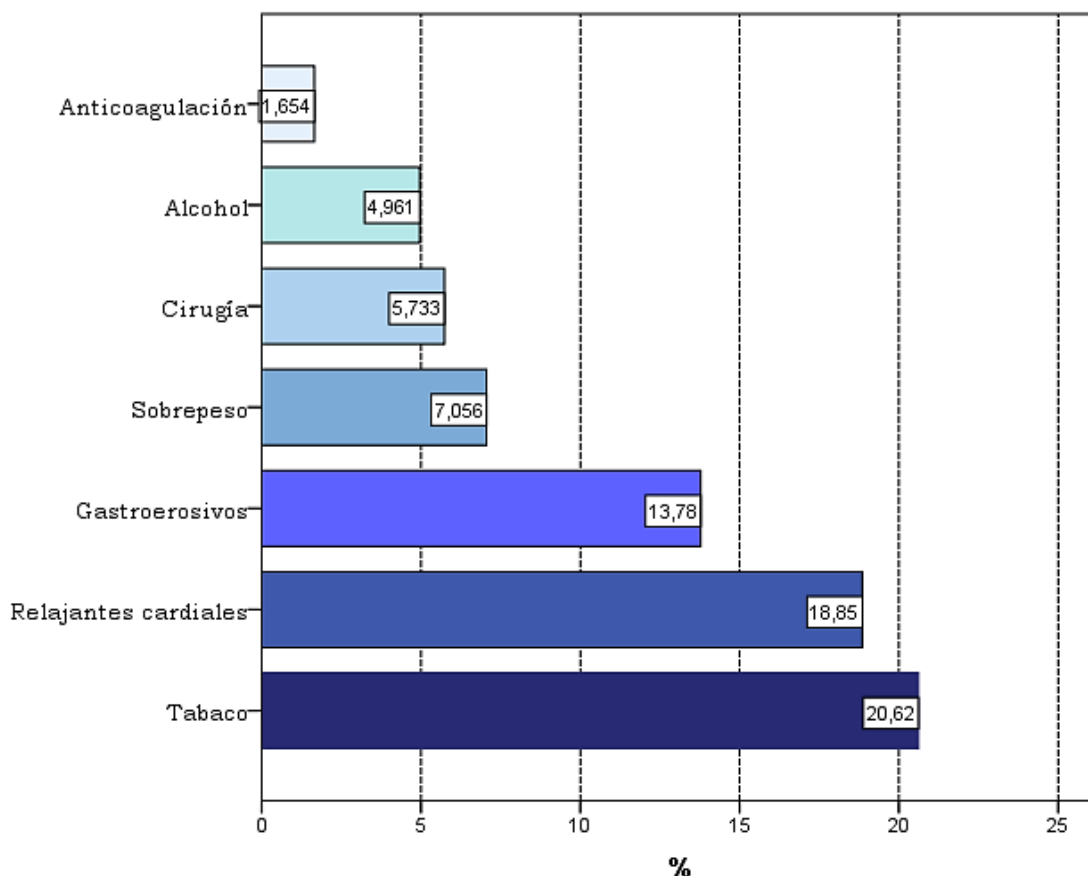
Edad y sexo:

La edad media de los 907 enfermos remitidos para endoscopia analizados fue de 56,6 años (IC 95%: 55,4-57,7), con una mediana de 59 años. La persona de menor edad tenía 16 años, mientras que el límite superior se situó en los 97 años. En el 35 % de las ocasiones la edad era \leq de los 50 años, porcentaje que sube al 54 % si nos referimos a los \leq de 60 años. Existió un leve predominio masculino (el 52,8 % de los pacientes).

Factores de Riesgo:

El 42,8 % de los pacientes presentaba uno de los FR considerados, un 12,8 % dos y en un 1,4 % se daban tres; en el restante 43 % no se apreció la existencia de ninguno. El FR más frecuentemente observado fue el tabaco, seguido del empleo de medicación relajante del cardias y de gastroerosivos (Figura 1). A destacar que el enlismo se encontró por igual entre los mayores y menores de 50 años (4,1 % vs 5,4 %; $p = 0,42$), mientras que había más obesidad (9,3 % vs 2,8 %, $p < 0,001$), cirugías (7,5 % vs 2,5 %, $p = 0,002$), ingesta de gastroerosivos (17,3 % vs 7,3 %, $p < 0,001$), anticoagulantes (2,4 % vs 0,3 %, $p = 0,025$) y relajantes cardiales (22,2 % vs 12,6 %, $p < 0,001$) en los mayores de 50 años. Por el contrario, el consumo de tabaco fue mayor en los de menos de 50 años (36 % vs 12,4 %, $p < 0,001$). Las mismas tendencias ocurrieron para un punto de corte de 60 años.

Figura 1: Factores de riesgo en pacientes remitidos para endoscopia.

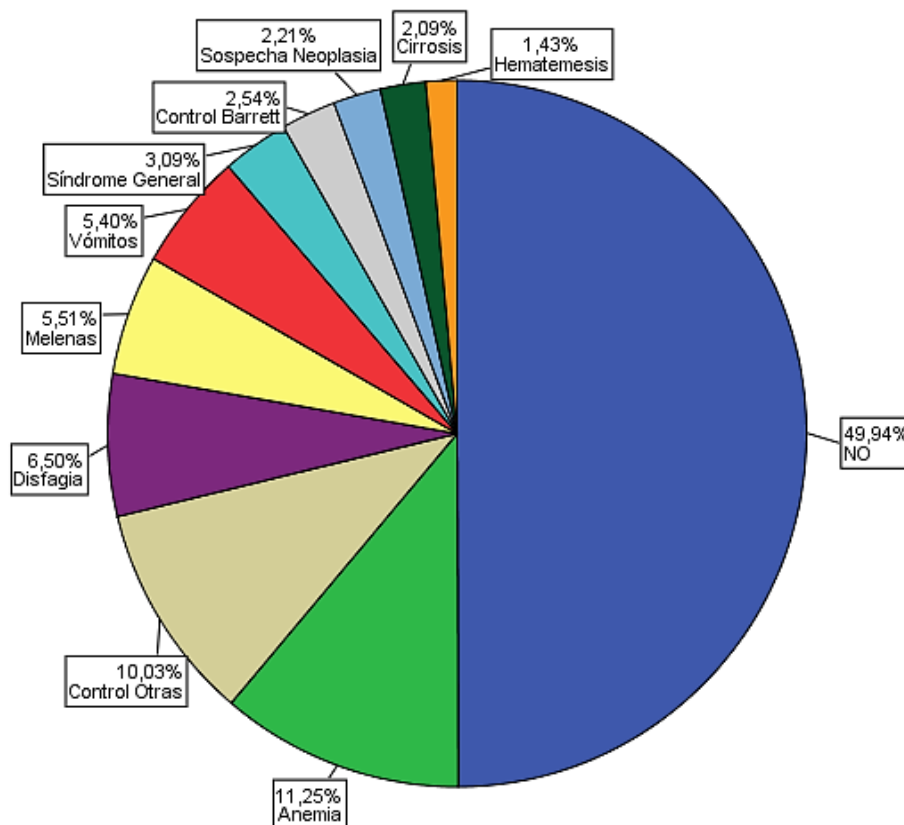


Síntomas de Alarma:

La mitad de los enfermos que acudieron a realizarse una gastroscopia (50,1 %) tenían algún SA, siendo la anemia el más frecuente (Figura 2). Así, los 907 enfermos a los que se realizó endoscopia quedaron divididos en 4 grupos sintomáticos mediante la encuesta pre-endoscópica realizada, tal y como se especificó en el apartado de “Pacientes y Métodos”, que se distribuyen de la siguiente manera:

- GRUPO I compuesto por 216 (23,8 %) pacientes con ERGE clínica sin SA.
- GRUPO II formado por 76 (8,4 %) enfermos con ERGE clínica y con SA.
- GRUPO III con 237 (26,1 %) pacientes sin ERGE ni SA (dispépticos sin SA).
- GRUPO IV compuesto por 378 (41,7 %) enfermos sin ERGE clínica y con SA.

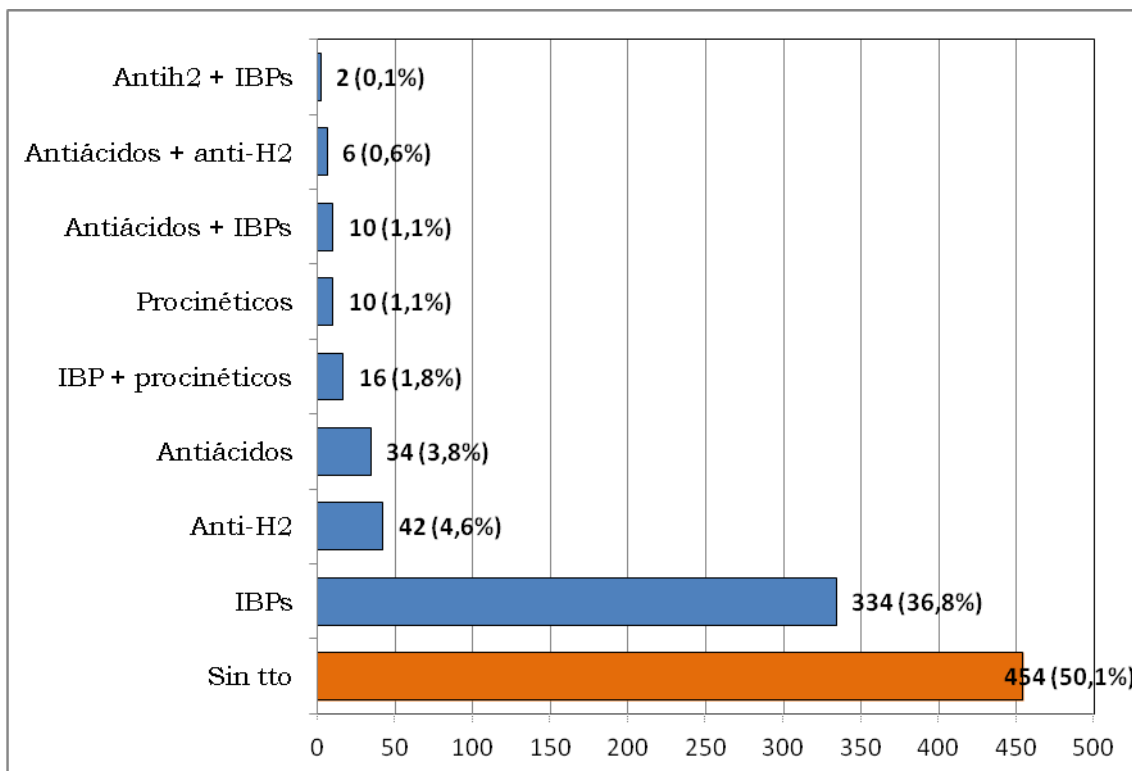
Figura 2: Síntomas de alarma en pacientes remitidos para endoscopia.



Tratamientos:

Por otra parte, la mitad de los pacientes remitidos a realizarse endoscopia (49,9 %) tomaban algún tipo de medicación antisecretora. Los fármacos más empleados eran los IBPs (39,8 %) (Figura 3). Por edades se apreció una mayor toma de IBPs en mayores de 50 años (43,7 % vs 32,5 %; $p = 0,001$), dato que se acentúa para un punto de corte de 60 años (46,6 % vs 34 %; $p < 0,001$). También apreciamos una mayor toma de IBPs en enfermos con al menos un FR (51,6 % vs 34,5 %; $p = 0,001$) y con SA (44,3 % vs 35,3 %; $p = 0,007$). Destacan por la mayor toma de IBPs los pacientes con indicación de control de Barrett (87 %).

Figura 3: Tratamientos en pacientes remitidos para endoscopia.

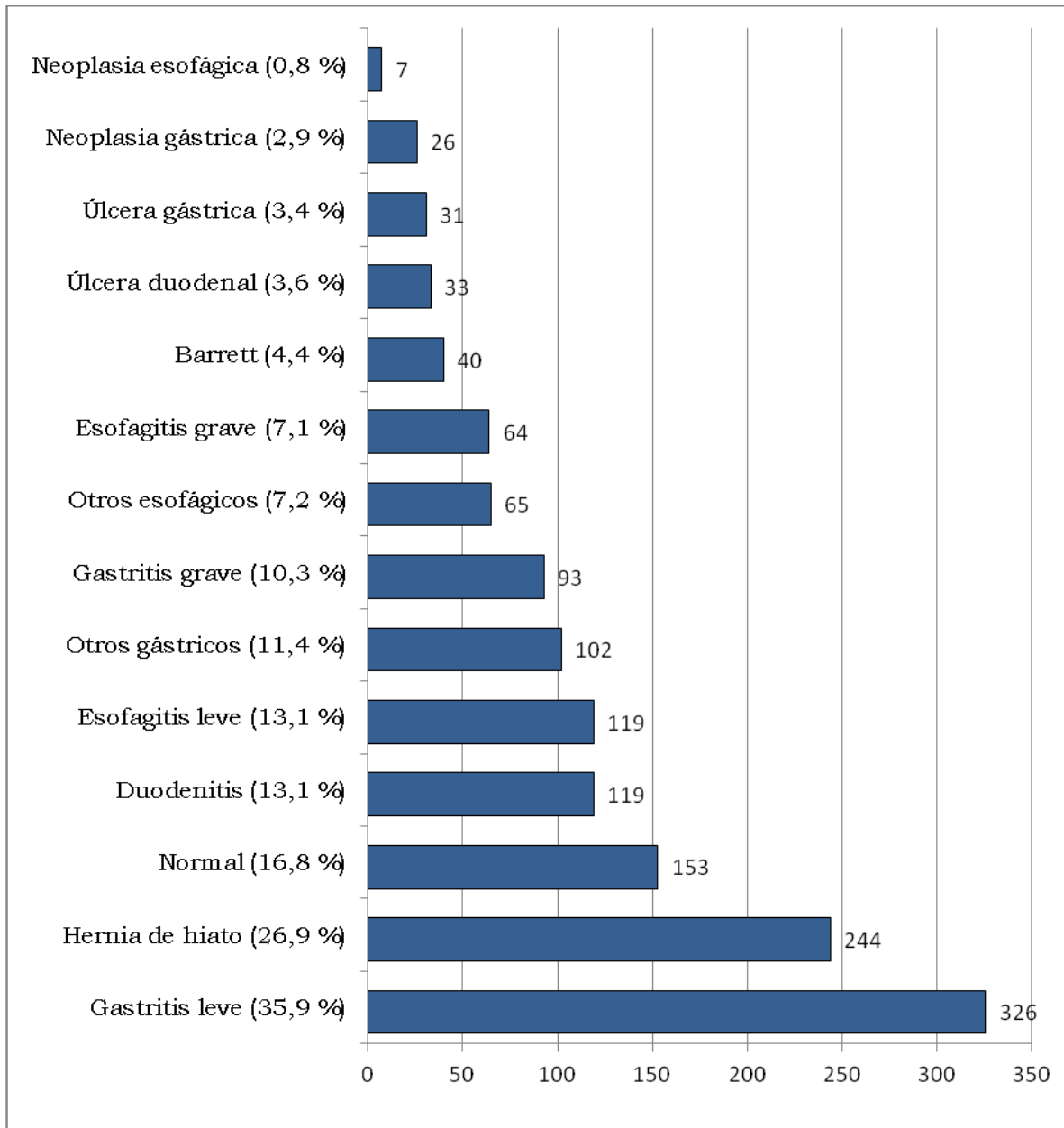


(IBPs: Inhibidores de la Bomba de Protones; Anti-H2: anti-histamínicos).

Hallazgos endoscópicos:

Tras la realización de la endoscopia solicitada, el 16,8 % de los casos fueron catalogados como normales, el 34,3 % con diagnóstico no relevante (esofagitis leve, hernia de hiato o gastritis leve) y el 48,8 % con algún hallazgo relevante; de esta forma, algo más de la mitad de las endoscopias totales realizadas (51,2 %) no tenían patología de obligado conocimiento (Figura 4).

Figura 4: Hallazgos endoscópicos en pacientes remitidos para endoscopia.



4.1.2. Descripción de los pacientes remitidos con ERGE clínica

Edad y sexo:

Los 292 casos con ERGE como clínica predominante (grupos I y II) constituyeron el 32,2 % del total de los enfermos a los que se realizó una endoscopia.

La edad media fue de 47,3 años (16 – 90). El 46 % del total de la ERGE clínica ocurrió en \leq de 50 años; incrementándose un 19,8 % si se considera un punto de corte de \leq 60 años. Dentro de los \leq de 50 años remitidos para endoscopia ya se refería ERGE clínica en cifras tan elevadas como el 42,6 %.

El 56,6 % de los casos con ERGE clínica eran varones. El RR para tener ERGE clínica en las mujeres fue algo menor que en los hombres: 0,86 (IC: 0,71-1,04; NS). El 34,4 % de las ocasiones en las que un varón fue remitido para un estudio endoscópico fue motivado por ERGE clínica, mientras que para las mujeres el porcentaje bajó al 29,7 %.

Hay mayor presencia de ERGE clínica en los varones \leq de 50 años respecto a las mujeres de ese mismo grupo (47,2 % vs 37,7 %), diferencia que se va igualando en mayores de esa edad (27,8 % vs 25,2 %) (Tabla 1).

La ERGE clínica fue el motivo fundamental de solicitud de endoscopia en los varones \leq de 50 años, algo que no ocurre los varones $>$ de 50 años (47,2 % vs 27,8 %); no se aprecia una diferencia tan marcada si se valora sólo al grupo femenino (37,7 % vs 25,2 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes.

| | \leq 50 años | | | $>$ 50 años | | |
|---------|---------------------------------------|---|-------------|---------------------------------------|--|-------|
| | Con ERGE clínica (Grupos I, II) | Sin ERGE clínica (Grupos III, IV) | Total | Con ERGE clínica (Grupos I, II) | Sin ERGE clínica (Grupos III,IV) | Total |
| Varones | | | | | | |
| n (%) | 77 (47,2 %) | 86 (52,8 %) | 163 (100 %) | 88 (27,8 %) | 228 (72,2 %) | 316 |
| Mujeres | | | | | | |
| n (%) | 58 (37,7 %) | 96 (62,3 %) | 154 (100 %) | 69 (25,2 %) | 205 (74,8 %) | 274 |
| Total | | | | | | |
| n (%) | 135 (42,6 %) | 182 (57,4 %) | 317 (100 %) | 157 (26,6 %) | 433 (73,4 %) | 590 |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico).

Factores de Riesgo:

El 57 % de los 907 enfermos remitidos para endoscopia tenía alguno de los considerados a priori como posibles FR para la ERGE. Sin embargo, los

pacientes que tenían alguno de estos FR presentaron menos ERGE clínica respecto a los que no los tenían, si bien de manera no significativa (29,8 % vs 35,4 %; $p = 0,08$) (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre la presencia de algún factor de riesgo y enfermedad por reflujo gastroesofágica clínica.

| | Con ERGE clínica (Grupos I y II) | Sin ERGE clínica (Grupos III y IV) | Total |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Con FR n (%) | 154 (29,8 %) | 363 (70,2 %) | 517 (100 %) |
| Sin FR n (%) | 138 (35,4 %) | 252 (64,6 %) | 390 (100 %) |
| Total n (%) | 292 (32,2 %) | 615 (67,8 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; FR: factores de riesgo).
 $p = 0,08$

La coincidencia de dos o más FR en el mismo enfermo no predispuso tampoco a una mayor probabilidad de presentar ERGE clínica (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre número de factores de riesgo y enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica.

| Nº FR | Con ERGE clínica (Grupos I y II) | Sin ERGE clínica (Grupos III y IV) | Total | RR (IC 95%) |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------------|
| Tres n (%) | 2 (15,4 %) | 11 (84,6 %) | 13 (100 %) | 0,43 (0,12-1,56) |
| Dos n (%) | 32 (27,6 %) | 84 (72,4 %) | 116 (100 %) | 0,77 (0,56-1,07) |
| Uno n (%) | 120 (30,9 %) | 268 (69,1 %) | 388 (100 %) | 0,87 (0,71-1,06) |
| Ninguno n (%) | 138 (35,4 %) | 252 (64,6 %) | 390 (100 %) | 1 |
| Total n (%) | 292 (32,2 %) | 615 (67,8 %) | 907 (100 %) | |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; FR: factores de riesgo; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza).

Analizando por separado cada uno de los FR se observó menor presencia de ERGE clínica en aquellas personas que utilizaban anticoagulantes orales. Los FR que se relacionaron de forma positiva con la

ERGE clínica fueron el consumo de tabaco y la obesidad, pero de forma no significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre cada factor de riesgo y enfermedad por reflujo gastroesofágica clínica.

| | ERGE clínica + | p | RR e IC |
|----------------------|----------------|-------|------------------|
| Alcohol | | | |
| + | 24,4 % | NS | 0,76 (0,46-1,27) |
| - | 32,6 % | | |
| Tabaco | | | |
| + | 35,8 % | NS | 1,14 (0,92-1,42) |
| - | 31,3 % | | |
| Obesidad | | | |
| + | 32,8 % | NS | 1,02 (0,71-1,47) |
| - | 32,1 % | | |
| Cirugía | | | |
| + | 25 % | NS | 0,78 (0,48-1,24) |
| - | 32,6 % | | |
| Medicación erosiva | | | |
| + | 26,4 % | NS | 0,80 (0,59-1,09) |
| - | 33,1 % | | |
| Anticoagulantes | | | |
| + | 0 % | 0,004 | |
| - | 32,7 % | | |
| Relajantes cardiales | | | |
| + | 26,3 % | NS | 0,78 (0,60-1,03) |
| - | 33,6 % | | |

(RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo).

Síntomas de alarma:

En los 292 pacientes con ERGE clínica la aparición de SA fue menor que en el resto de enfermos (RR: 0,35; IC: 0,28-0,44), ocurriendo solamente en 76 casos (Tabla 5).

Es de destacar que en los 292 casos con ERGE clínica solamente un 5,4 % y un 1 % tenían disfagia y sospecha de neoplasia respectivamente; estos dos SA específicos se daban menos frecuentemente en el grupo con ERGE respecto al resto, aunque no de una manera estadísticamente significativa (RR: 0,84;

IC: 0,53-1,28 para la disfagia. RR: 0,51; IC: 0,19-1,33 para la sospecha de neoplasia).

Tabla 5. Síntomas de alarma y enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica.

| | Con SA | Sin SA | Total |
|--|--------------|--------------|-------------|
| Con ERGE clínica (grupos I y II) n (%) | 76 (26 %) | 216 (74 %) | 292 (100 %) |
| Sin ERGE clínica (grupos III y IV) n (%) | 378 (61,5 %) | 237 (38,5 %) | 615 (100 %) |
| Total n (%) | 454 (50,1 %) | 453 (49,9 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; SA: síntomas de alarma).

Tratamientos:

Más de la mitad de los enfermos con ERGE clínica (el 56 %) estaban con algún tipo de tratamiento, superando en este apartado al resto de pacientes (RR: 1,24; IC: 1,02-1,51 para 1 tratamiento; RR: 1,82; IC: 1,27-2,62 para dos tratamientos). Esta diferencia ocurrió a partir de la toma de antiácidos y antiH2, mientras que existía igual uso de IBPs y relajantes cardiales entre el grupo de personas remitidas por ERGE clínica y el resto (Tabla 6).

Tabla 6. Uso de medicación en la enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica respecto a los pacientes sin ella.

| | Con ERGE clínica (Grupos I y II) | Sin ERGE clínica (Grupos III y IV) | p | RR (IC 95%) |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------|-------------------|
| Antiácidos | 56 % | 44 % | < 0,001 | 1,81 (1,39-2,35) |
| AntiH2 | 57,1 % | 42,9 % | < 0,001 | 1,85 (1,42-2,40) |
| IBPs | 32,1 % | 67,9 % | NS | 0,99; (0,82-1,20) |
| Relajantes cardiales | 34,6 % | 65,4 % | NS | 1,08; (0,64-1,82) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; AntiH2: antihistamínicos; IBPs: inhibidores de la bomba de protones; NS: no significativo)

El 40 % de los pacientes con ERGE estaban tomando IBPs, el 10 % antiH2, el 10 % antiácidos y sólo un 3 % relajantes cardiales.

4.1.3. Relación clínico – endoscópica en la ERGE

Un 23,5 % del total de pacientes remitidos para endoscopia tenían algún tipo de ERGE endoscópica (esofagitis leve, grave y/o Barrett). De estos 213 enfermos con ERGE endoscópica, un 73,7 % eran varones. La media de edad (54,4 años en hombre y 55 en mujeres) era similar al resto.

En pacientes con ERGE clínica se encontró mayor presencia de esofagitis leve y grave respecto a aquellos remitidos para estudio por otra sintomatología: 20,2 % vs 9,8 % con $p < 0,001$ para esofagitis leve y 9,9% vs 5,7% con $p = 0,02$ para esofagitis grave. Por otra parte, también los enfermos con esofagitis leve y grave padecían más pirosis y/o regurgitación que el resto (49,6 % vs 29,6 % y 45,3% vs 31,2% para esofagitis leve y grave respectivamente). Esta relación entre la clínica y los hallazgos endoscópicos no se apreció en el Barrett ($p = 0,49$) ni para las neoplasias esofágicas ($p = 0,10$).

De esta forma, para una frecuencia del 23,5 % (IC: 23,41-23,56) de ERGE endoscópica hallada en nuestros pacientes, el VPP de la clínica para predecir afectación endoscópica es del 33,6 % y el VPN es del 81,3 % (Tabla 7).

Tabla 7. Relación entre enfermedad por reflujo gastroesofágica clínica y endoscópica. Valores predictivos.

| | Con ERGE endoscópica | Sin ERGE endoscópica | Total |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Con ERGE clínica n (%) | 98 (33,6 %) (VPP) | 194 (66,4 %) | 292 (100 %) |
| Sin ERGE clínica n (%) | 115 (18,7 %) | 500 (81,3 %) (VPN) | 615 (100 %) |
| Total n (%) | 213 (23,5 %) | 694 (76,5 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

La presencia de ERGE clínica se observa en 46% de las ERGE endoscópicas y en el 72 % de los pacientes sin ERGE endoscópica (Tabla 8).

Tabla 8. Relación entre enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica y endoscópica. Sensibilidad y Especificidad.

| | Con ERGE clínica | Sin ERGE clínica | Total |
|-------------------------------|------------------|------------------|-------------|
| Con ERGE endoscópica n (%) | 98 (46 %) (S) | 115 (54 %) (FN) | 213 (100 %) |
| Sin ERGE endoscópica n (%) | 194 (28 %) (FP) | 500 (72 %) (E) | 694 (100 %) |
| Total n (%) | 292 (32,2 %) | 615 (67,8 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos)

El resumen del valor de la ERGE clínica como predictor de ERGE endoscópica de presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Valor diagnóstico de la enfermedad por reflujo clínica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica.

| | % | IC 95% |
|----------------------------|--------|---------------|
| Sensibilidad | 46 % | 45,76 - 46,28 |
| Especificidad | 72 % | 71,95 - 72,14 |
| Valor predictivo positivo | 33,6 % | 33,36 - 33,77 |
| Valor predictivo negativo | 81,3 % | 81,20 - 81,40 |
| Cociente de probabilidad + | 1,64 | 1,36 - 1,99 |
| Cociente de probabilidad - | 0,75 | 0,66 - 0,86 |

Analizando los diagnósticos endoscópicos concretos encontrados dentro del grupo de pacientes con ERGE clínica, apreciamos una mayor presencia de **hernia de hiato** (36,3 % vs 22,4 % en enfermos sin ERGE clínica) (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica y hernia de hiato. Valores predictivos.

| | Con hernia de hiato | Sin hernia de hiato | Total |
|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Con ERGE clínica n (%) | 106 (36,3 %) (VPP) | 186 (63,7 %) | 292 (100 %) |
| Sin ERGE clínica n (%) | 138 (22,4 %) | 477 (77,6 %) (VPN) | 615 (100 %) |
| Total n (%) | 244 (26,9 %) | 663 (73,1 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

Además, el diagnóstico de hernia de hiato favorecía que se padeciera más ERGE clínica que cuando no existía (43,4 % vs 28,1 %; $p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad de la ERGE clínica para la hernia de hiato es del 43,4 % y del 71,9 % respectivamente, mientras que los VPP y VPN son del 36,3 % y del 77,6 % (Tabla 11). Los cocientes de probabilidades positivos y negativos son del 1,55 (1,28 – 1,87) y 0,79 (0,70 – 0,89) respectivamente.

Tabla 11. Relación entre enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica y hernia de hiato. Sensibilidad y especificidad.

| | Con ERGE clínica | Sin ERGE clínica | Total |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Con hernia de hiato n (%) | 106 (43,4 %). (S) | 138 (56,6 %) | 244 (100 %) |
| Sin hernia de hiato n (%) | 186 (28,1 %) | 477 (71,9 %). (E) | 663 (100 %) |
| Total n (%) | 292 (32,2 %) | 615 (67,8 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; S: sensibilidad; E: especificidad).

No se observó asociación entre tener ERGE clínica y una mayor o menor presencia de otras lesiones endoscópicas (gastritis, duodenitis o úlcera duodenal), pero se describieron menos úlceras y neoplasias gástricas en los enfermos remitidos por ERGE clínica respecto al resto ($p = 0,05$ y $p = 0,01$ respectivamente).

4.1.4. Relación entre la ERGE endoscópica y la presencia de otras lesiones

Cuando se estudian las posibles relaciones entre la ERGE endoscópica y otras lesiones encontradas en la endoscopia, se encontró que la hernia de hiato favoreció una mayor existencia de ERGE endoscópica en general (esofagitis leve, grave y/o esófago de Barrett): apreciamos un 37,7 % de afectación esofágica endoscópica en enfermos con hernia frente a un 18,3 % si no existía esta condición ($p < 0,001$). (Tabla 12):

Tabla 12. Relación entre hernia de hiato y enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica.

| | Con ERGE endoscópica | Sin ERGE endoscópica | Total |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Con hernia de hiato n (%) | 92 (37,7 %) | 152 (62,3 %) | 244 (100 %) |
| Sin hernia de hiato n (%) | 121 (18,3 %) | 542 (81,7 %) | 663 (100 %) |
| Total n (%) | 213 (23,5 %) | 694 (76,5 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico).

$p < 0,001$.

A ello se añade que dentro de la población con ERGE endoscópica se encontró hernia de hiato hasta en un 43,2 % mientras que sólo el 21,9 % de los pacientes sin ERGE endoscópica la presentaban.

La hernia de hiato favorece de forma significativa la presencia de cualquier tipo de alteración esofágica (esofagitis leve, grave y esófago de Barrett) (tabla 13).

Tabla 13. Relación entre hernia de hiato y los diversos grados de enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica.

| | Esofagitis leve ($p < 0,000$) | Esofagitis grave ($p < 0,000$) | Barrett ($p = 0,009$) | Total |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------|
| Con hernia de hiato n (%) | 48 (19,7 %) | 30 (12,3 %) | 18 (7,4 %) | 244 (100 %) |
| Sin hernia de hiato n (%) | 71 (10,7 %) | 34 (5,1 %) | 22 (3,3 %) | 663 (100 %) |
| Total n (%) | 119 (13,1 %) | 64 (7 %) | 40 (4,4 %) | 907 (100 %) |

La ERGE endoscópica general también se ve favorecida ante la presencia de algún grado de enfermedad duodenal péptica (duodenitis erosiva y/o úlcera duodenal) ($p = 0,002$) (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre enfermedad duodenal péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica.

| | Con ERGE endoscópica | Sin ERGE endoscópica | Total |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Con duodenopatía n (%) | 46 (33,8 %) | 90 (66,2 %) | 136 (100 %) |
| Sin duodenopatía n (%) | 167 (21,7 %) | 604 (78,3 %) | 771 (100 %) |
| Total n (%) | 213 (23,5 %) | 694 (76,5 %) | 907 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico).

p = 0,002

En esta relación entre enfermedad duodenal péptica y ERGE endoscópica encontramos mayor frecuencia de esofagitis leve y grave, no así de esófago de Barrett (Tabla 15).

Tabla 15. Relación entre enfermedad duodenal péptica y los distintos grados de enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica.

| | Esofagitis leve (p = 0,05) | Esofagitis grave (p = 0,001) | Barrett (p = 0,125) | Total |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------|
| Con duodenopatía n (%) | 25 (18,4 %) | 20 (14,7 %) | 3 (2,2 %) | 136 (100 %) |
| Sin duodenopatía n (%) | 94 (12,2 %) | 44 (5,7 %) | 36 (4,7 %) | 771 (100 %) |
| Total n (%) | 119 (13,1 %) | 64 (7 %) | 40 (4,4 %) | 907 (100 %) |

4.2. SÍNTOMAS DE ALARMA COMO FACTOR DETERMINANTE DE LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

4.2.1. Síntomas de alarma como factor determinante de los hallazgos endoscópicos en el total de enfermos remitidos para endoscopia

Observamos que hubo significativamente más hallazgos relevantes en los enfermos con algún SA (58,4 %) respecto a aquellos que no los tenían (39,3 %), con p < 0,001 (tabla 16). Los VPP y VPN fueron del 58,4 % y del 60,7 % respectivamente. La anemia fue el SA más frecuente.

Tabla 16. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante. Valores predictivos

| | Con hallazgo relevante | Sin hallazgo relevante | Total |
|-----------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Con SA n (%) | 265 (58,4 %) (VPP) | 189 (41,6 %) | 454 (100 %) |
| Sin SA n (%) | 178 (39,3 %) | 275 (60,7 %) (VPN) | 453 (100 %) |
| Total n (%) | 443 (48,8 %) | 464 (51,2 %) | 907 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

p <0,001.

La sensibilidad de los SA para predecir la existencia de algún hallazgo relevante en la endoscopia fue del 59,8 %. La especificidad se consideró del 59,3 %. Por lo tanto, dentro de los pacientes sin hallazgos relevantes, un 40,7 % tenía algún SA (falsos positivos), mientras que hasta un 40,2 % de los casos con hallazgos relevantes no tenían SA (falsos negativos) (Tabla 17).

Tabla 17. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante. Sensibilidad y especificidad.

| | Con SA | Sin SA | Total |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Con hallazgo relevante n (%) | 265 (59,8 %) (S) | 178 (40,2 %) (FN) | 443 (100 %) |
| Sin hallazgo relevante n (%) | 189 (40,7 %) (FP) | 275 (59,3 %) (E) | 464 (100 %) |
| Total n (%) | 454 (50,1 %) | 453 (49,9 %) | 907 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos)

Los 907 enfermos a los que se realizó endoscopia quedaron divididos en 4 grandes grupos sintomáticos según la existencia o no de SA y ERGE clínica recogida en la encuesta preendoscópica. Cada grupo presentó porcentajes diferentes de endoscopia considerada innecesaria a posteriori (aquellos en los que los hallazgos endoscópicos fueron negativos o no relevantes) (Tabla 18).

Tabla 18. Diagnósticos endoscópicos según categorías sintomáticas preestablecidas.

| | n | % del total | % de hallazgos relevantes | % de hallazgos no relevantes |
|-------------------------------|-----|-------------|---------------------------|------------------------------|
| Grupo I (ERGE sin SA) | 216 | 23,8 % | 36,6 % | 63,4 % |
| Grupo II (ERGE con SA) | 76 | 8,4 % | 52,6 % | 47,4 % |
| Grupo III (Sin ERGE ni SA) | 237 | 26,1 % | 41,8 % | 55,2 % |
| Grupo IV (Sin ERGE con SA) | 378 | 41,7 % | 59,2 % | 40,8 % |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; SA: síntomas de alarma).

Los enfermos del grupo I (ERGE sin SA) tuvieron una menor presencia de hallazgos relevantes respecto a los encuadrados en los otros tres grupos ($p < 0,001$).

Además, dentro de los pacientes de los grupos I y III (sin SA), se encuentran menos hallazgos relevantes en los enfermos con ERGE (Grupo I) que en los dispépticos (Grupo III); en todo caso, en pacientes sin SA la endoscopia no es necesaria en más del 50 % de las veces.

Referenciando al grupo I, se podría establecer una gradación en la probabilidad de padecer enfermedad relevante, donde en el nivel más bajo estarían dichos pacientes del grupo I (RR = 1), seguidos de los del grupo III (RR = 1,48; IC: 1 - 2,19), posteriormente los del grupo II (RR = 2,12; IC: 1,23 - 3,66) y, con una mayor frecuencia de lesión importante, los enfermos del grupo IV (RR = 2,74; IC: 1,92 - 3,92).

4.2.2. Síntomas de alarma como factor determinante de los hallazgos endoscópicos en enfermos con ERGE clínica

Considerando sólo los casos con ERGE clínica (Grupos I y II) también existió una significativa mayor presencia de hallazgos relevantes cuando existían SA que cuando no (52,6 % vs 36,6 %; $p = 0,021$). Sin embargo, la

sensibilidad de los SA para tener una lesión endoscópica relevante en estos pacientes con ERGE presenta claro deterioro (baja al 33,6 %), mientras que la especificidad sube al 79,1 %, con VPP y VPN del 52,6 % y 63,4 % respectivamente (Tablas 19 y 20).

Tabla 19. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante en enfermos con enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica. Valores predictivos.

| | Con hallazgo relevante | Sin hallazgo relevante | Total |
|-----------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Con SA n (%) | 40 (52,6 %) (VPP) | 36 (47,4 %) | 76 (100 %) |
| Sin SA n (%) | 79 (36,6 %) | 137 (63,4 %) (VPN) | 216 (100 %) |
| Total n (%) | 119 (40,8 %) | 173 (59.2 %) | 292 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

p = 0,021

Tabla 20. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante en enfermos con enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica. Sensibilidad y especificidad.

| | Con SA | Sin SA | Total |
|---------------------------------|------------------|------------------|-------------|
| Con hallazgo relevante n (%) | 40 (33,6 %) (S) | 79 (66,4 %) (FN) | 119 (100 %) |
| Sin hallazgo relevante n (%) | 36 (20,8 %) (FP) | 137 (79,2 %) (E) | 173 (100 %) |
| Total n (%) | 76 (26 %) | 216 (74 %) | 292 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos).

De esta manera, tener SA supone una probabilidad estadísticamente significativa de encontrar un hallazgo relevante tanto en la población general de enfermos remitidos para endoscopia (RR: 2,16; IC: 1,66-2,82), en aquellos sin ERGE clínica (RR: 2,05; 1,47-2,85) o con ERGE clínica (RR: 1,92; 1,36-3,26).

4.2.3. Hallazgos endoscópicos específicos en cada uno de los grupos de estudio

Estudiando los diagnósticos endoscópicos de una manera específica, en el caso del Grupo I se encontró una mayor probabilidad de padecer esofagitis leve ($p < 0,001$) y hernia de hiato ($p < 0,001$); en cambio en el Grupo II hubo tendencia a hallar esofagitis grave ($p < 0,001$) y Barrett ($p = 0,02$).

En pacientes que tenían algún SA sin manifestar clínica de ERGE (Grupo IV), la tendencia apreciada fue hacia mayor presentación de neoplasia de esófago ($p = 0,02$), úlcera gástrica ($p = 0,02$), neoplasia gástrica ($p < 0,001$) y úlcera duodenal ($p = 0,02$). Tener dispepsia sin SA (Grupo III) no predijo ningún tipo concreto de lesión en la endoscopia.

4.2.4. Hallazgos endoscópicos específicos en pacientes con disfagia o sospecha de neoplasia como síntomas de alarma

El RR que supone tener disfagia para padecer un hallazgo relevante en los 907 enfermos remitidos para endoscopia es de 1,35 (IC 95%: 1,10-1,65), muy parecido al 1,24 encontrado si analizamos sólo a los pacientes con ERGE (Grupos I y II), si bien en este caso no alcanza la significación (IC 95%: 0,74-2,07). La disfagia en el grupo total de pacientes estudiados predice la presencia de esofagitis grave y de neoplasia esofágica; de hecho, un 85,7 % de los pacientes con tumor esofágico tenían disfagia.

Por otra parte, el RR que supone tener sospecha de neoplasia a la hora de detectarse algún hallazgo relevante en el grupo total es 1,02 (IC 95%: 0,65-1,59), inferior al obtenido en los 292 enfermos con ERGE (Grupos I y II) que es de 1,64 (IC 95%: 0,73-3,71). La sospecha previa de neoplasia sólo predijo la existencia de tumor gástrico.

La sospecha de neoplasia no predijo el tumor esofágico pero si lo hizo cuando se asoció a disfagia. A pesar de que ni la disfagia ni la sospecha de neoplasia por separado se asociaron a más diagnósticos de Barrett, su asociación predijo de forma significativa la presencia de esófago de Barrett ($p = 0,04$)

4.3. RELACIÓN FACTORES DE RIESGO - HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

4.3.1. Edad

Edad en el total de enfermos remitidos para endoscopia:

En el total de pacientes que acudieron a realizarse endoscopia encontramos diferencias significativas a la hora de encontrar hallazgos relevantes según tuvieran \leq o $>$ de 50 años ($p = 0,004$). Así, dentro de los \leq de 50 años un 42,3 % presentaron patología considerada relevante, mientras que la cifra se eleva al 52,4 % para los mayores de esta edad (Tabla 21).

Tabla 21. Hallazgos endoscópicos relevantes en relación a la edad.

| | Hallazgo no relevante | Hallazgo relevante | Total |
|----------------|-----------------------|--------------------|-------------|
| \leq 50 años | | | |
| n (%) | 183 (57,7 %) | 134 (42,3 %) | 317 (100 %) |
| $>$ 50 años | | | |
| n (%) | 281 (47,6 %) | 309 (52,4 %) | 590 (100 %) |
| Total | | | |
| n (%) | 464 (51,2 %) | 443 (48,8 %) | 907 (100 %) |

$p = 0,004$.

Existe por lo tanto un claro aumento de hallazgos relevantes con la edad: se detectaron hallazgos relevantes en el 69,8 % de $>$ de 50 años (Tabla 22). Como ejemplo significativo, el 91 % de las neoplasias se diagnosticaron en $>$ 50 años.

Tabla 22. Edad en pacientes con y sin hallazgos relevantes.

| | \leq 50 años | $>$ 50 años | Total |
|-----------------------|----------------|--------------|-------------|
| Hallazgo no relevante | | | |
| n (%) | 183 (39,4 %) | 281 (60,6 %) | 464 (100 %) |
| Hallazgo relevante | | | |
| n (%) | 134 (30,2 %) | 309 (69,8 %) | 443 (100 %) |
| Total | | | |
| n (%) | 317 (35 %) | 590 (65 %) | 907 (100 %) |

Edad en pacientes con ERGE clínica:

Por el contrario, considerando a los 292 enfermos con ERGE clínica (Grupos I y II), no apreciamos de forma significativa más diagnósticos relevantes en los mayores de 50 años aunque se detectó una tendencia en este sentido: 37 % de lesiones relevantes en pacientes con ERGE clínica y menos de 50 años frente a 43,9 % si su edad era mayor a este límite ($p = 0,109$) (Tabla 23).

El aumento aislado de la edad en pacientes con ERGE clínica no determina pues una mayor presencia de hallazgos considerados graves, destacando incluso que existe una menor probabilidad de tener algún hallazgo relevante en enfermos con ERGE clínica y > de 50 años respecto a aquellos sin ERGE clínica del mismo grupo de edad (43,9 % vs 55,4 %; $p = 0,01$). (Tabla 23).

Tabla 23. Hallazgos endoscópicos relevantes en relación a la edad y padecer o no enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica.

| | ≤ 50 años | | | >50 años | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
| Sin ERGE clínica* n (%) | 98 (53,8 %) | 84 (46,2 %) | 182 (100 %) | 193 (44,6 %) | 240 (55,4 %) | 433 (100 %) |
| Con ERGE clínica** n (%) | 85 (63 %) | 50 (37 %) | 135 (100 %) | 88 (56,1 %) | 69 (43,9 %) | 157 (100 %) |
| Total n (%) | 183 (57,7 %) | 134 (42,3 %) | 317 (100 %) | 281 (47,6 %) | 309 (52,4 %) | 590 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico).

* $p = NS$ para hallazgos relevantes en ERGE clínica con ≤ 50 frente a ERGE clínica con > 50 años.

** $p = 0,01$ para hallazgos relevantes en ERGE clínica > de 50 años frente a aquellos sin ERGE clínica > 50 años.

Edad y grupos de estudio:

Considerando los 4 grupos de pacientes preestablecidos según la sintomatología que motivó la prueba, hay diferencias significativas entre ellos a este respecto, con mayor presencia de lesiones graves en los > de 50 años en todos ellos excepto en el Grupo I (ERGE sin SA). Dentro de los dos grupos clínicos sin SA (Grupos I y III), encontramos más hallazgos relevantes en el Grupo III que en el Grupo I, especialmente cuando la edad era superior a 50 años.

La existencia de algún SA añadido a la pirosis y/o regurgitación (Grupo II) supone un aumento de los hallazgos relevantes, sobre todo en los > de 50 años (Tabla 24).

Tabla 24. Hallazgos en relación a la edad, existencia o no de enfermedad por reflujo gastroesofágico y síntomas de alarma

| | ≤ 50 años | | | >50 años | | |
|--------------------|-------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
| Grupo I n (%) | 67 (63,8 %) | 38 (36,2 %) | 105 (100 %) | 70 (63,1 %) | 41 (36,9 %) | 111 (100 %) |
| Grupo II n (%) | 18 (60 %) | 12 (40 %) | 30 (100 %) | 18 (39,1 %) | 28 (60,9 %) | 46 (100 %) |
| Grupo III n (%) | 59 (60,2 %) | 39 (39,8 %) | 98 (100 %) | 79 (56,8 %) | 60 (43,2 %) | 139 (100 %) |
| Grupo IV n (%) | 39 (46,4 %) | 45 (53,6 %) | 84 (100 %) | 114 (38,8 %) | 180 (61,2 %) | 294 (100 %) |
| Total n (%) | 183 (57,7 %) | 134(42,3 %) | 317 (100 %) | 281 (47,6 %) | 309 (52,4 %) | 590 (100 %) |

Un punto de corte de edad de 60 años confirmó todas las tendencias y resultados anteriores.

Edad y diagnósticos endoscópicos específicos:

Encontramos niveles similares de esofagitis leve en los > de 50 años respecto a los ≤ de 50 años, si bien con ligera tendencia a más esofagitis leve en los jóvenes. También diagnosticamos el mismo porcentaje de esofagitis grave y Barrett en los > de 50 años respecto a los ≤ de esta edad (aunque existe tendencia a mayor porcentaje de Barrett en los mayores: 55 % vs 45 %). Lo mismo ocurre con la hernia de hiato, gastritis leve, grave, úlcera gástrica o duodenal. Por el contrario, todos los casos de neoplasia esofágica sucedieron en > de 50 años (Tablas 25).

Tabla 25. Presentación de tumores esofágicos según la edad (punto de corte en 50 años).

| | ≤ 50 años | >50 años | Total |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Sin tumor esofágico n (%) | 317 (35,2 %) | 583 (64,8 %) | 900 (100 %) |
| Con tumor esofágico n (%) | 0 (0 %) | 7 (100 %) | 7 (100 %) |
| Total n (%) | 317 (35 %) | 590 (65 %) | 907 (100 %) |

También apareció diferencia significativa a la hora de padecer neoplasia gástrica a favor de los > de 50 años (sólo el 11,5 % se diagnosticaron en ≤ 50 años) (Tabla 26).

Tabla 26. Presentación de tumores gástricos según la edad (punto de corte en 50 años).

| | ≤ 50 años | >50 años | Total |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Sin tumor gástrico n (%) | 314 (35,6 %) | 567 (64,4 %) | 881 (100 %) |
| Con tumor gástrico n (%) | 3 (11,5 %) | 23 (88,5 %) | 26 (100 %) |
| Total n (%) | 317 (35 %) | 590 (65 %) | 907 (100 %) |

En relación a la duodenitis, la mayor presencia de este hallazgo ocurrió en ≤ de 50 años.

No apreciamos significativamente más esofagitis graves, Barrett, hernia de hiato, gastritis leve o grave, úlcera gástrica ni duodenal con un punto de corte de > 60 años. Respecto a las neoplasias también se apreciaron las mismas tendencias positivas para un punto de corte de > 60 años que para el de 50 años: a tener en cuenta que el 42,9 % de las neoplasias esofágicas se diagnosticaron entre los 50 y 60 años (Tablas 27).

Tabla 27. Presentación de tumores esofágicos según la edad (punto de corte en 60 años).

| | ≤ 60 años | >60 años | Total |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Sin tumor esofágico n (%) | 488 (54,2 %) | 412 (45,8 %) | 900 (100 %) |
| Con tumor esofágico n (%) | 3 (42,9 %) | 4 (57,1 %) | 7 (100 %) |
| Total n (%) | 491 (54,1 %) | 416 (45,9 %) | 907 (100 %) |

También se apreció un incremento en el porcentaje de diagnósticos de tumores gástricos en esta franja de edad, si bien la mayoría ocurrió en > 60 años (Tabla 28). A destacar sin embargo que dichas neoplasias se diagnosticaron mayoritariamente en enfermos sin síntomas de ERGE.

Tabla 28. Presentación de tumores gástricos según la edad (punto de corte en 60 años).

| | ≤ 60 años | >60 años | Total |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Sin tumor esofágico n (%) | 485 (55,1 %) | 396 (44,9 %) | 881 (100 %) |
| Con tumor esofágico n (%) | 6 (23,1 %) | 20 (76,9 %) | 26 (100 %) |
| Total n (%) | 491 (54,1 %) | 416 (45,9 %) | 907 (100 %) |

Edad y Síntomas de Alarma en el total de enfermos remitidos para endoscopia:

Aunque tener algún SA supone una mayor probabilidad de presentar algún hallazgo relevante independientemente de la edad, esta tendencia se acentúa notablemente en los > de 50 años. Así, la sensibilidad que ofrece presentar algún SA para tener hallazgos relevantes sube con la edad del 42,5 % al 67,3 % [RR = 1,63 (IC: 1,02-2,60) en ≤ de 50 años y RR = 2,32 (IC: 1,66-3,24) en > de 50 años], aunque la especificidad baja del 68,8 % al 53 %. En todo caso, hay que considerar que dentro de los pacientes con hallazgos relevantes un porcentaje importante no va a tener SA, especialmente en los jóvenes (un 57,5 % de los ≤ de 50 años y un 32,7 % de los > de 50 años, que corresponderían a los FN). (Tabla 29).

Los VPP y VPN del hecho de presentar SA para tener hallazgo relevante serían del 50 % y 62,1 % en los ≤ de 50 años y del 61,2 % y 59,6 % respectivamente en los mayores de esa edad. (Tabla 30).

Tabla 29. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante según la edad. Sensibilidad y especificidad.

| | ≤ 50 años | | | >50 años | | |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|---------------------|-------------|
| | Sin SA | Con SA | Total | Sin SA | Con SA | Total |
| Hallazgos no relevantes n (%) | 126 (68,9 %) (E) | 57 (31,1 %) (FP) | 183 (100 %) | 149 (53 %) (E) | 132 (47 %) (FP) | 281 (100 %) |
| Hallazgos relevantes n (%) | 77 (57,5%) (FN) | 57 (42,5 %) (S) | 134 (100 %) | 101 (32,7 %) (FN) | 208 (67,3 %) (S) | 309 (100 %) |
| Total n (%) | 203 (64 %) | 114 (36 %) | 317 (100 %) | 250 (42,4 %) | 340 (57,6 %) | 590 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos).

Tabla 30. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante según la edad. Valores predictivos.

| | ≤ 50 años | | | >50 años | | |
|-----------------|-------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
| Sin SA n (%) | 126 (62,1 %) (VPN) | 77 (37,9 %) | 203 (100 %) | 149 (59,6 %) (VPN) | 101 (40,4 %) | 250 (100 %) |
| Con SA n (%) | 57 (50 %) | 57 (50 %) (VPP) | 114 (100 %) | 132 (38,8 %) | 208 (61,2 %) (VPP) | 340 (100 %) |
| Total n (%) | 183 (57,7 %) | 134 (42,3 %) | 317 (100 %) | 281 (47,6 %) | 309 (52,4 %) | 590 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

Por lo tanto, los valores estadísticos que ofrece el hecho de presentar SA a la hora de predecir lesiones relevantes en relación a la edad en el total de enfermos remitidos para endoscopia serían los resumidos en la tabla 31.

Tabla 31. Capacidades predictivas de los síntomas de alarma para tener hallazgos graves según edad en el total de enfermos remitidos para endoscopia.

| | ≤ 50 años | > 50 años |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Sensibilidad | 42,5 % (33,8 – 51,3) | 67,3 % (61,9 – 72,7) |
| Especificidad | 68,9 % (61,9 – 75,8) | 53 % (47 – 55) |
| Valor predictivo positivo | 50 % (40,4 – 55,6) | 62,1 % (55,8 – 66,5) |
| Valor predictivo negativo | 61,2 % (55,1 – 69) | 59,6 % (53,3 – 65,9) |
| Cociente de probabilidad + | 1,37 (1 – 1,83) | 1,43 (1,24 – 1,7) |
| Cociente de probabilidad - | 0,83 (0,7 – 1) | 0,62 (0,5 – 0,75) |

Edad y Síntomas de Alarma en los pacientes con ERGE clínica:

Si se considera sólo a los enfermos con ERGE clínica (Grupos I y II), tener algún SA supone también una mayor probabilidad de tener hallazgos relevantes, pero esto sucede sólo en el grupo de > de 50 años. La sensibilidad de los SA para tener algún hallazgo relevante en pacientes con ERGE clínica es del 24 % en ≤ de 50 años y del 40,6 % en > de 50 años. La especificidad es del 78,8 % en ≤ de 50 años y del 79,5 % en mayores. Por lo tanto, los SA generan altos porcentajes de FN a la hora de predecir patología grave en

enfermos con ERGE, sobre todo para edades \leq de 50 años (76 % vs 59,4 % en los $>$ de 50 años) (Tabla 32).

Los VPP y VPN que ofrecen los SA para inferir la existencia de lesiones endoscópicas graves en los enfermos con ERGE sería del 40 % y 60,8 % en los \leq de 50 años y del 63,8 % y 63 % en los mayores de esa edad respectivamente (Tabla 33).

Tabla 32. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante según la edad en la enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica. Sensibilidad y especificidad.

| | \leq 50 años | | | $>$ 50 años | | |
|-------------------------------|-----------------|------------------|------------|------------------|------------------|-------------|
| | Sin SA | Con SA | Total | Sin SA | Con SA | Total |
| Hallazgos no relevantes n (%) | 67 (78,8 %) (E) | 18 (21,2 %) (FP) | 85 (100 %) | 70 (79,5 %) (E) | 18 (20,5 %) (FP) | 88 (100 %) |
| Hallazgos relevantes n (%) | 38 (76 %) (FN) | 12 (24 %) (S) | 50 (100 %) | 41 (59,4 %) (FN) | 28 (40,6 %) (S) | 69 (100 %) |
| Total n (%) | 105 (77,8 %) | 30 (22,2 %) | 135(100 %) | 111(70,7 %) | 46 (29,3 %) | 157 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; S: sensibilidad; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos).

Tabla 33. Valor diagnóstico de los síntomas de alarma para tener hallazgo relevante según la edad en la enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica. Valores predictivos.

| | ≤ 50 años | | | >50 años | | |
|-----------------|-------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
| Sin SA n (%) | 67 (63,8 %) (VPN) | 38 (36,2 %) | 105 (100 %) | 70 (63,1 %) (VPN) | 41 (36,9 %) | 111 (100 %) |
| Con SA n (%) | 18 (60 %) | 12 (40 %) (VPP) | 30 (100 %) | 18 (39,1 %) | 28 (60,9 %) (VPP) | 46 (100 %) |
| Total n (%) | 85 (63 %) | 50 (37 %) | 135 (100 %) | 88 (56 %) | 69 (44 %) | 157 (100 %) |

(SA: síntomas de alarma; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

Los valores estadísticos que ofrece el hecho de presentar SA a la hora de predecir lesiones relevantes en relación a la edad en los enfermos remitidos para endoscopia con ERGE clínica serían los resumidos en la tabla 34.

Tabla 34. Capacidades predictivas de los síntomas de alarma para tener hallazgos graves según edad en los enfermos con enfermedad por reflujo gastroesofágico clínica.

| | ≤ 50 años | > 50 años |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Sensibilidad | 24 % (11,2 – 36,8) | 40,6 % (28,3 – 52,9) |
| Especificidad | 78,8 % (69,6 – 88,1) | 79,5 % (70,6 – 88,5) |
| Valor predictivo positivo | 40 % (20,8 – 59,2) | 60,9 % (45,7 – 76,1) |
| Valor predictivo negativo | 63,8 % (54,1 – 73,5) | 63,1 % (53,6 – 72,5) |
| Cociente de probabilidad + | 1,13 (0,6 – 2,15) | 1,98 (1,2 – 3,3) |
| Cociente de probabilidad - | 0,94 (0,80 – 1,17) | 0,75 (0,6 – 0,9) |

4.3.2. Sexo

Observamos significativamente menos hallazgos relevantes en las mujeres tanto en el grupo total como en el subgrupo con ERGE clínica; esto fue así para cada diagnóstico específico relevante. En los pacientes con ERGE clínica hay más ERGE endoscópica en los varones ($p < 0,001$), con una mayor frecuencia de esofagitis leve ($p = 0,001$), grave ($p = 0,002$) y esófago de Barrett ($p = 0,01$) (Tabla 35).

Tabla 35. Relación entre sexo y enfermedad por reflujo gastroesofágico endoscópica en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágica clínica.

| | Sin ERGE endoscópica | Con ERGE endoscópica | Total |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Hombres con ERGE clínica n (%) | 89 (53,9 %) | 76 (46,1 %)* | 165 (100 %) |
| Mujeres con ERGE clínica n (%) | 105 (82,7 %) | 22 (17,3 %) | 127 (100 %) |
| Total n (%) | 194 (66,4 %) | 98 (33,6 %) | 292 (100 %) |

(ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico).

p <0,001 para ERGE endoscópica entre hombres y mujeres con ERGE clínica.

4.3.3. Otros factores de riesgo

Otros Factores de Riesgo en el **total** de enfermos remitidos para endoscopia:

En los 907 enfermos que acudieron a realizarse una endoscopia comprobamos que tener al menos uno de los FR estudiados diferentes a los puramente epidemiológicos de la edad y el sexo no supone una mayor presencia de hallazgos relevantes (p=0,09; RR 1,15; IC: 1-1,32). Aunque no se lograra significación estadística, se apreció sin embargo cierta tendencia positiva, con un 51,8 % de diagnósticos relevantes si existía al menos un FR frente a un 44,9 % en el caso contrario (Tabla 36).

Tabla 36. Relación entre la presencia de algún factor de riesgo y lesiones endoscópicas relevantes. Valores predictivos.

| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Sin factores de riesgo n (%) | 215 (55,1 %)(VPN) | 175 (44,9 %) | 390 (100 %) |
| Con factores de riesgo n (%) | 249 (48,2 %) | 268 (51,8 %)(VPP) | 517 (100 %) |
| Total n (%) | 464 (51,2 %) | 443 (48,8 %) | 907 (100 %) |

(VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

Además, un 60,5 % de los enfermos con hallazgos relevantes presentaba al menos un FR. La especificidad que ofrece el hecho de tener algún FR para padecer lesiones relevantes fue del 46,3 % (Tabla 37).

El valor pronóstico de los FR aumenta según su número, ya que cuando en el enfermo coincidían dos o más la capacidad de éstos para predecir una mayor probabilidad de hallazgos relevantes alcanzó valor estadístico (RR: 1,33; 1.12-1.59).

Tabla 37. Relación entre la presencia de algún factor de riesgo y lesiones endoscópicas relevantes. Sensibilidad y especificidad.

| | Sin factores de riesgo | Con factores de riesgo | Total |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Hallazgos no relevantes n (%) | 215 (46,3 %) (E) | 249 (53,7 %) | 464 (100 %) |
| Hallazgos relevantes n (%) | 175 (39,5 %) | 268 (60,5 %) (S) | 443 (100 %) |
| Total n (%) | 390 (43 %) | 517 (57 %) | 907 |

(S: sensibilidad; E: especificidad).

Estudiando por separado cada uno de los FR, podemos apreciar que beber alcohol y tener algún tipo de cirugía previa sobre el tracto digestivo superior son los únicos que implican una mayor probabilidad para padecer lesiones endoscópicas relevantes. (Tabla 38). Es de destacar sin embargo que dentro de los enfermos con hallazgos relevantes sólo el 8,4 % consumía alcohol, por lo que la sensibilidad de este parámetro es muy reducida.

El consumo de alcohol favoreció la presencia de esofagitis leve, grave, Barrett, neoplasia de esófago, gastritis leve y úlcera gástrica, aunque sin alcanzar significación estadística salvo para la gastritis grave ($p = 0,04$) y duodenitis ($p = 0,05$).

El tabaco implicó una mayor detección de esofagitis leve ($p = 0,03$), tumores esofágicos ($p = 0,036$) y duodenitis ($p = 0,007$). La asociación de tabaco y alcohol no supuso un mayor riesgo de neoplasia esofágica ni gástrica en nuestros enfermos. La obesidad únicamente favoreció el diagnóstico de hernias de hiato ($p=0,008$).

Tabla 38. Relación entre factores de riesgo específicos y lesiones endoscópicas.

| | % hallazgos relevantes | p |
|------------------------|------------------------|---------|
| Alcohol | | < 0,001 |
| + | 82,2 % | |
| - | 47,1 % | |
| Tabaco | | NS |
| + | 51,3 % | |
| - | 48,2 % | |
| Obesidad | | NS |
| + | 40,6 % | |
| - | 49,5 % | |
| Cirugía | | < 0,001 |
| + | 84,6 % | |
| - | 46,7 % | |
| Medicación erosiva | | NS |
| + | 49,6 % | |
| - | 48,7 % | |
| Anticoagulantes orales | | NS |
| + | 46,7 % | |
| - | 48,9 % | |
| Relajantes cardiales | | NS |
| + | 47,4 % | |
| - | 49,2 % | |

(NS: no significativo).

Como se comentó anteriormente, haber padecido algún tipo de cirugía sobre el tracto digestivo alto supuso una mayor probabilidad de tener algún hallazgo considerado relevante en la endoscopia, aunque dentro de los pacientes con hallazgos relevantes sólo un 9,9 % estaba operado; se detectó mayor presencia de gastritis severa ($p = 0,015$) y duodeno-enteritis ($p = 0,01$), aunque también hubo entre los operados más esofagitis leve ($p = 0,001$) y hernia de hiato ($p = 0,009$).

Analizando la medicación estudiada como posible FR, hacemos notar que la toma de gastroerosivos únicamente predispuso a una mayor frecuencia de úlcera gástrica ($p = 0,03$). Los anticoagulantes orales no favorecieron la existencia de ningún hallazgo concreto y los relajantes cardiales predispusieron a la esofagitis leve ($p = 0,03$) y a la hernia de hiato ($p = 0,03$).

Otros Factores de Riesgo en los pacientes con **ERGE clínica**:

Valorando sólo al grupo de pacientes con ERGE clínica (Grupos I y II) ocurre lo mismo que en el grupo general; es decir, tener algún FR no supone una mayor presencia de lesiones endoscópicas relevantes (RR= 0,97 con IC: 0.74-1.28). Las capacidades predictivas de los FR para tener hallazgos relevantes en los pacientes con ERGE clínica se muestran en las tablas 39 y 40.

Tabla 39. Relación entre la presencia de algún factor de riesgo y lesiones endoscópicas relevantes. Valores predictivos.

| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Sin factores de riesgo n (%) | 81 (58,7 %) (VPN) | 57 (41,3 %) | 138 (100 %) |
| Con factores de riesgo n (%) | 92 (59,7 %) | 62 (40,3 %) (VPP) | 154 (100 %) |
| Total n (%) | 173 (59,2 %) | 119 (40,8 %) | 292 (100 %) |

(VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

Tabla 40. Relación entre la presencia de algún factor de riesgo y lesiones endoscópicas relevantes. Sensibilidad y especificidad.

| | Sin factores de riesgo | Con factores de riesgo | Total |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Hallazgos no relevantes n (%) | 81 (46,8 %) (E) | 92 (53,2 %) | 173 (100 %) |
| Hallazgos relevantes n (%) | 57 (47,9 %) | 62 (52,1 %) (S) | 119 (100 %) |
| Total n (%) | 138 (47,3 %) | 154 (52,7 %) | 292 (100 %) |

(S: sensibilidad; E: especificidad).

Al contrario que en el grupo general y en enfermos sin ERGE, la concurrencia de dos o más FR no incrementa la tendencia de encontrarnos con más lesiones relevantes en la endoscopia en pacientes con ERGE clínica (RR: 1,21; IC: 0,81-1,78).

En la valoración por separado de cada uno de los FR encontramos que, al igual que en el grupo general, el alcohol y la cirugía previa favorecen la

aparición de lesiones importantes en la endoscopia, con cifras del 81,8 % y el 84,5 % respectivamente. Curiosamente, en los 292 casos con ERGE clínica la obesidad va a proteger frente a la existencia de diagnósticos endoscópicos relevantes (19 % en pacientes con obesidad frente a 42,4 % en pacientes sin ella). (Tabla 41); en estos enfermos la obesidad no predispuso a más hernias de hiato ni esofagitis de ningún grado.

Tabla 41. Relación entre factores de riesgo específicos y lesiones endoscópicas.

| | % hallazgos graves | p |
|------------------------|--------------------|-------|
| Alcohol | | 0,01 |
| + | 81,8 % | |
| - | 39,1 % | |
| Tabaco | | NS |
| + | 37,3 % | |
| - | 41,8 % | |
| Obesidad | | 0,04 |
| + | 19 % | |
| - | 42,4 % | |
| Cirugía | | 0,002 |
| + | 84,6 % | |
| - | 38,7 % | |
| Medicación erosiva | | NS |
| + | 51,5 % | |
| - | 39,4 % | |
| Anticoagulantes orales | | NS |
| + | 40,8 % | |
| - | 40,8 % | |
| Relajantes cardiales | | NS |
| + | 31,1 % | |
| - | 42,5 % | |

(NS: no significativo).

Analizando el tipo de lesión esofágica concreta a la que puede predisponer cada uno de los FR por separado en los enfermos con ERGE clínica, es de destacar que el alcohol no supone aumento de ninguna de ellas en esta localización (aunque sí a nivel gástrico y duodenal).

El tabaco favorece la esofagitis leve ($p = 0,04$), la cirugía favorece la esofagitis de cualquier grado ($p = 0,05$ para la leve y $p = 0,03$ para la grave) y

el uso de relajantes cardiales favorece la presencia de esofagitis leve ($p = 0,008$).

Relación entre Factores de Riesgo y Síntomas de Alarma:

En general, tener alguno de los FR estudiados determina también una mayor presencia de SA digestivos (54,2 % de SA si existe al menos un FR frente a 44,6 % en el caso contrario; $p = 0,007$). Por otra parte, la unión de dos o más FR hace subir aún más probabilidad de que existan SA (hasta al 70 % cuando concurren tres FR).

4.4. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN RELACIÓN CON LA TOMA DE ANTISECRETORES (INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES):

Considerando la medicación antisecretora, no apreciamos diferencias a la hora de encontrar hallazgos relevantes entre los enfermos que toman IBPs respecto a los que no lo toman en el momento de realizar la endoscopia ($p = 0,71$) (Tabla 42).

Analizando por diagnósticos concretos, los porcentajes de esofagitis leve ($p = 0,88$) y grave ($p = 1$) fueron similares en tomadores y no tomadores de IBPs (aunque hubo tendencia a menor lesión esofágica en los que los empleaban). Por el contrario, existió un mayor número de pacientes que tomaban IBPs en aquellos con diagnóstico de esófago de Barrett ($p = 0$); fue ésta la única situación en la que apreciamos mayor ingesta de IBPs entre todas las lesiones.

Tabla 42. Relación entre toma de inhibidores de la bomba de protones y lesiones endoscópicas.

| | Hallazgos no relevantes | Hallazgos relevantes | Total |
|-------------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Sin IBPs n (%) | 278 (50,9 %) | 268 (49,1 %) | 546 (100 %) |
| Con IBPs n (%) | 186 (51,5 %) | 175 (48,5 %) | 361 (100 %) |
| Total n (%) | 464 (51,2 %) | 443 (48,8 %) | 907 (100 %) |

(IBPs: inhibidores de la bomba de protones).

$p = 0,71$

4.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS PARÁMETROS DEL ESTUDIO EN RELACIÓN CON LA EXISTENCIA DE HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS RELEVANTES:

4.5.1 En el total de enfermos remitidos para endoscopia

Los resultados de la regresión logística binaria para la variable dependiente “hallazgo relevante en la endoscopia” en el total de casos remitidos para endoscopia se presentan en la tabla 43.

Las variables relacionadas con una menor probabilidad de hallazgo endoscópico relevante son el sexo femenino (RR: 0,42; IC 95%: 0,316 – 0,557) y la presencia de pirosis y/o regurgitación (RR: 0,72; IC 95%: 0,526 – 0,991).

El consumo de alcohol, los antecedentes de cirugía y la presencia de síntomas de alarma, aumentan la probabilidad de un hallazgo endoscópico relevante con valores de RR de 3,27, 4,65 y 1,79 respectivamente.

Tabla 43. Regresión logística para la variable “hallazgo relevante en la endoscopia”. Total de pacientes

| Variable | p | RR | IC 95% |
|-------------------------|----------|-----------|---------------|
| Sexo femenino | <0,001 | 0,42 | 0,316 – 0,557 |
| Alcohol | 0,004 | 3,27 | 1,48 – 7,27 |
| Cirugía | <0,001 | 4,65 | 2,13 – 10,18 |
| Síntomas de alarma | <0,001 | 1,79 | 1,33 – 2,40 |
| Pirosis - regurgitación | 0,044 | 0,72 | 0,526 – 0,991 |

4.5.2 En los pacientes con ERGE clínica

El modelo de regresión logística para los 292 pacientes con ERGE clínica, se presenta en la tabla 44. Las variables relacionadas con un incremento de la probabilidad de un hallazgo relevante en la endoscopia, son las mismas que en el total de pacientes: alcohol, cirugía previa y presencia de síntomas de alarma. Al igual que en el total de la muestra, las mujeres tienen un menor riesgo de hallazgo relevante que los varones (RR: 0,52; IC 95%: 0,319 – 0,875). En este subgrupo de pacientes, entra en el modelo la obesidad

como variable protectora, aunque no alcanza la significación estadística (RR: 0,31; IC 95%: 0,96 – 1,014).

Tabla 44. Regresión logística para la variable “hallazgo relevante en la endoscopia”. Pacientes con ERGE clínica.

| Variable | p | RR | IC 95% |
|--------------------|----------|-----------|----------------|
| Sexo femenino | 0,014 | 0,52 | 0,319 – 0,875 |
| Alcohol | 0,047 | 5,08 | 1,025 – 25,182 |
| Cirugía | 0,037 | 5,28 | 1,106 – 25,222 |
| Obesidad | 0,053 | 0,31 | 0,96 – 1,014 |
| Síntomas de alarma | 0,03 | 1,88 | 1,063 – 3,342 |

La edad no parece intervenir en la probabilidad de hallazgos relevantes ni en el total de la muestra, ni en el subgrupo de pacientes con ERGE clínica.

5. DISCUSIÓN

La práctica de la Medicina basada en la Evidencia requiere de la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor información disponible para tomar las decisiones adecuadas en el cuidado de los pacientes [340]. En esta línea, los intentos realizados para estandarizar el manejo clínico en la ERGE han sido importantes; a tal efecto se han confeccionado y difundido guías de práctica clínica [22] [151] [222].

Pero las guías están basadas en consensos de expertos y en ellas se reconoce que el grado de evidencia en que se basan es bajo [78]. Por lo tanto, se hacen necesarios estudios que aporten información clara y relevante para ayudar a los profesionales que abordan estas patologías en su consulta.

En la práctica diaria existe una importante variabilidad en el manejo de los enfermos con síntomas de ERGE, incluso en aquellos aspectos que a priori parecerían más simples como es la decisión de indicar o no la realización de una endoscopia [195]. Aunque teóricamente es mayoritaria la asunción de los consejos de las guías de no hacer endoscopia inicial en la ERGE típica y sólo solicitarla ante la existencia de SA [258], son muchos los médicos que no aplican esta recomendación en la práctica habitual [78] [260]. Se estima una distribución a partes iguales entre aquellos que manejan la ERGE típica desde el punto de vista empírico y aquellos que solicitan estudio endoscópico [195].

La mayoría de las comunicaciones recientes que estudian la adecuación de las recomendaciones dadas en las guías se han hecho en grupos de enfermos referidos a la endoscopia [296] [299] pero sin analizar específicamente ni de forma prospectiva a los enfermos con ERGE clínica como subgrupo de referencia. Además, la asociación entre síntomas digestivos altos y hallazgos endoscópicos relevantes sigue sin estar bien caracterizada y su conocimiento afecta el manejo de los enfermos con clínica en el tracto intestinal superior [341] [342].

Es en este escenario donde nuestro trabajo trata de aportar información con el objetivo de optimizar la toma de decisiones, conducir a estrategias que cumplan el principio de ser coste-efectivas y seguras y establecer un orden de prioridades en la realización de la endoscopia. Hemos estudiado aspectos fáciles de obtener que puedan constituir puntos clave a la hora de matizar la

toma de decisiones en la ERGE clínica pero también en el resto de enfermos remitidos para endoscopia. Hay que tener en cuenta que no existen análisis amplios comparativos sobre la necesidad de la endoscopia entre enfermos con y sin ERGE. Tampoco hay muchos datos en nuestro medio sobre hallazgos en enfermos con ERGE sin SA. En nuestro estudio hemos intentado realizar una aproximación en estos aspectos.

5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA, HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y RELACIONES ENTRE ELLOS:

5.1.1. Sexo y edad

Deteniéndonos primeramente en las características epidemiológicas y clínicas de los enfermos estudiados, existió mayor predominio en varones a la hora ser remitidos a realizarse una endoscopia por cualquier motivo (52,8 %), aspecto que se acentúa aunque de manera no significativa si la causa era la ERGE (56,6 %); en este punto también coincidimos con autores de nuestro entorno [279], si bien una reciente comunicación europea refleja mayor presencia de síntomas digestivos altos en las mujeres [147]. La mayor existencia de ERGE en varones ocurrió tanto para mayores como para menores de 50 años, ello a pesar de que la provincia de Valladolid presenta leve mayoría de mujeres (51,1 %) sobre los hombres [343].

En otros trabajos realizados en nuestro país desde series endoscópicas la coincidencia en los valores de edad media y sexo con nuestros datos son llamativos, comunicando también edades medias en torno a los 55 años [279], aunque en la ERGE la edad media que recogimos fue menor (47,3 años).

En relación a la influencia de la edad en la ERGE clínica existen contradicciones; se encuentran variaciones según los autores, con una mayor prevalencia en personas mayores para algunos [48] [49] pero sin alcanzar significación para otros [91]. La mayoría de los estudios que señalan una mayor presencia de ERGE en ancianos se basan en su carácter crónico y se apoyan en patrones clínicos más que en endoscópicos [56]. En la población objeto de nuestro trabajo, la ERGE clínica ya tiene una presentación alta en menores de 50 años, aunque sufre un incremento de casi el 20 % en la década

de los 50 a los 60 años de edad. Existen también otros estudios donde se encontró un incremento de la ERGE con la edad hasta los 55 años [53] o hasta los 69 años [54]. En edades más avanzadas este incremento progresivo en la presentación de la ERGE podría verse artefactado por la tendencia a minimizar los síntomas que ocurriría en estas personas [55] [262].

Destacamos que en casi la mitad de los varones jóvenes remitidos para endoscopia el motivo fue la ERGE, porcentaje claramente superior al de las mujeres. Para edades superiores a 50 años los porcentajes se igualan y bajan por debajo del 30 %. Se ha comunicado la existencia de franjas de edad diferenciadas de mayor presencia de ERGE según el sexo: entre los 35 y los 44 años en varones y los 25 y los 34 años en las mujeres [74].

5.1.2. Otros factores de riesgo

Los porcentajes reconocidos por nuestros enfermos de alcoholismo (5 %) y de consumo de tabaco (20,6 %) son claramente inferiores a las ofrecidas por la encuesta del Plan Nacional sobre Drogas del año 2011 (10,2 % y 30,4 % respectivamente [344]). La distinta metodología en la obtención de los datos y la preselección motivada por el hecho de ser pacientes con algún tipo de clínica podrían explicar esta diferencia. Igualmente, en relación a la obesidad, la cifra del 7,1 % que obtuvimos para un IMC >30 es la mitad del 15 % reflejado en las encuestas poblacionales españolas [343]. No existió diferencia en nuestros enfermos a la hora de ingerir alcohol según fueran mayores o menores de 50 años, quizá atribuible a la cantidad establecida para ser considerado bebedor (20 gr/día), mientras que se objetivó mayor consumo de tabaco en los menores de 50 años. También es concordante con lo esperable y así comunicado por otros autores la mayor existencia de cirugía, toma de gastroerosivos, anticoagulantes, IBPs y relajantes cardiales en los mayores de 50 años [74]. Ninguno de estos FR se asoció a más presencia de ERGE clínica

5.1.3. Clínica

Si comparamos las indicaciones que motivaron la realización de la endoscopia con otros trabajos apreciamos que el porcentaje de enfermos estudiados por ERGE típica (23,8 %) es similar al comunicado por dos

hospitales catalanes (21 %) [345] y al 26,5 % de series históricas [346]. En todo caso, nuestros datos entran en los rangos referidos en una revisión de estudios publicados sobre síntomas del Aparato Digestivo superior, con porcentajes del 21 al 59 % si se considera la pirosis y/o regurgitación como las causas de petición de endoscopia [2]. El hecho de que los límites sean tan amplios se explicaría por la forma en que se formula la pregunta, cómo ésta es comprendida y por la inclusión o no de personas con síntomas leves [127].

La segunda indicación más frecuente en nuestros pacientes fue la dispepsia con un 26,1 % de las indicaciones; aunque el diseño de los estudios no es similar, esta cifra entraría en el límite inferior del rango referido en otros trabajos, y que se sitúa entre el 27 % y el 35,4 % [280] [347]. Otras comunicaciones informan que la dispepsia fue el motivo de solicitud de la prueba en la mitad de los casos [345] [348]. En nuestros enfermos la dispepsia se ha valorado como grupo más que como síntoma; habría que tener en cuenta que nuestro porcentaje del 26.1 % de peticiones de endoscopia por dispepsia subiría lógicamente a más de la mitad si se incluyeran los enfermos que se han contabilizado en el de pacientes sin ERGE con SA (muchos de ellos además con epigastralgia u otras molestias digestivas añadidas).

5.1.4. Síntomas de alarma

En el análisis pormenorizado de los SA, el 11.2 % de nuestros pacientes tenía anemia (que fue la situación más frecuente), frente a un 9.4 % de los remitidos para endoscopia del estudio catalán al que antes nos referimos [345] y al bajo porcentaje del 2,9 % de la comunicación italiana de Rossi A y col [280]; Hassan C y col. refieren un 5,5 % de indicaciones por sangrado crónico-anemia y un 6,4 % de sangrado agudo [349], cifra ésta que sería equiparable al 6,9 % detectado en nuestros enfermos cuyo motivo de estudio fueron melenas y/o hematemesis. En cuanto a la disfagia, en nuestro caso se recogió en el doble de ocasiones que en otras series endoscópicas (6,5 % vs 3,4 %) [347] [349]; no encontramos una explicación a este aspecto y no pensamos que sea un sesgo con origen en la entrevista previa a la endoscopia pues no se preguntó selectivamente sobre este síntoma sino que sería más bien un reflejo de la cada vez mayor prevalencia de este síntoma en la población general y que es de hasta el 15 % según algunos autores [65] [224]. También es difícil

establecer paralelismos entre la indicación por vómitos de nuestros enfermos (5,4 % de las ocasiones) y otros estudios debido a que éstos sólo recogen aquellos casos en los que especifican que fueron persistentes y mantenidos en el tiempo, por lo que admiten porcentajes de sólo el 2,1 % [349]. Destacamos por otra parte que las solicitudes de endoscopia en cirróticos para estudio de datos de hipertensión portal (2,1 %) y control de Barrett (2,5 %) están por encima del 0,9 % para ambas indicaciones reflejadas en otras series de pacientes consecutivos remitidos para endoscopia realizadas en un único hospital [280] [347]. Una posible explicación para estas diferencias podría estar en la especial motivación de los profesionales de nuestro área para la detección temprana de las varices en los cirróticos –ya que en series multicéntricas esta indicación llega a ser del 4 % [349]- y de un posible sobrediagnóstico y seguimiento inadecuado de esófago de Barrett en algunos enfermos por parte de algunos médicos al ser catalogados como tal casos sin confirmación histológica como es reconocido en la literatura [350].

5.1.5. Pacientes con ERGE clínica

Los síntomas típicos en los que se basa el diagnóstico de la ERGE son muy prevalentes, habiéndose comunicado frecuencias semanales de alrededor del 20 % en revisiones recientes en Estados Unidos, algo menos en Europa y de menos del 5 % en Asia [351]. En España se ha estimado una prevalencia del 15 % [33]. Aunque nuestro estudio no valora la prevalencia, destacamos que el 32,2 % de los pacientes remitidos para endoscopia en nuestro área lo fue por ERGE clínica, de los cuales la gran mayoría la presentaban de forma típica y sin síntomas de alarma (el 23.8 % del total). Otros autores publican porcentajes que van del 21 % al 71 % en enfermos preseleccionados para endoscopia según la trascendencia clínica de sus síntomas [279] [345]. Comunicaciones realizadas con datos retrospectivos informan que entre un 15 % al 34 % de todas las endoscopias realizadas son motivadas por la ERGE [78] [338] [346]. Esta información refleja la importancia de esta entidad en el Área Este de Valladolid, y nos confirma en la necesidad de buscar elementos para seleccionar a los pacientes en los cuales la endoscopia podría evitarse o diferirse. Así, la ERGE consumiría algo más de un tercio de las endoscopias realizadas por nuestro servicio, cifra que consideramos elevada –sobre todo

teniendo en cuenta que un alto porcentaje de estos enfermos podría ser manejado sin realización de pruebas.

5.1.6. Hallazgos endoscópicos

Un 23.5 % de las endoscopia realizadas presentó ERGE endoscópica, aunque en más de la mitad de estos casos la expresión fue leve y esta información no creemos que hubiera motivado un cambio en el abordaje terapéutico; reconocemos en todo caso que es difícil valorar si el hecho de la confirmación mediante endoscopia de un tipo específico de patología péptica añadió tranquilidad al paciente, ayudó a cambiar el tratamiento o ahorró otras exploraciones. La cifra es algo mayor a la recogida en estudios similares, que la colocan entre el 8,4 % [39] y el 15,5 % [273]. Sin embargo, una comunicación japonesa reciente informa de hasta un 32,4 % de ERGE endoscópica [348]. En una serie amplia de 1997 con 2641 enfermos consecutivos a los que se les realizó endoscopia la expresión endoscópica informada de ERGE fue mayor, llegando al 61 % de los pacientes [346], lo que dejaría el dato encontrado en nuestros enfermos en una situación intermedia. En buena lógica ocurre algo similar con el esófago de Barrett, con datos de aparición en nuestros enfermos en torno al 4 % frente al 0,6 % - 2,9 % publicado en pacientes no asiáticos [36] [39] [349] [352].

Sin embargo, el hallazgo más frecuente en nuestros pacientes fue la gastritis leve, con un 35.9 % del total de diagnósticos; ocurre lo mismo en series de nuestro entorno, que informan de un 32,7 % - 40,9 % de gastritis en el total de las endoscopia realizadas [280] [352]. El significado clínico de esta entidad (cuya caracterización última es histológica) continúa siendo controvertido, y aunque se ha intentado asociar a la dispepsia, no existen claras evidencias en este sentido [312] [353]. En el resto de hallazgos endoscópicos diagnosticados encontramos también una aceptable coincidencia con lo descrito. Así, aunque apreciamos hernia de hiato en el 26,9 % de las endoscopia frente a un 12 - 19,2 % de otros trabajos [345] [280] (en posible relación con diferencias en los criterios diagnósticos), los porcentajes de neoplasia y úlceras son muy parecidos a los hallados en otros estudios (3,2 % y 5,8 % respectivamente [352]). El mayor porcentaje de detección de tumores gástricos (2,9 %) respecto a los esofágicos (0,8 % de los enfermos remitidos) se

aprecia con parecida proporcionalidad en otras series aunque tienen cifras de detección de estas patologías algo menores (1,9 % y 0,3 % respectivamente [280]).

La estricta normalidad endoscópica ocurrió en el 16,8 % de las pruebas; aunque esta cifra pueda parecer baja a priori, es similar o incluso superior al recogido por otros autores, que oscila entre el 7,4 % y el 24,3 % [280] [349].

5.1.7. Relación clínico – endoscópica en pacientes con ERGE

Capacidad predictiva de la clínica de ERGE para la existencia de afectación endoscópica esofágica:

Observamos que a pesar de la esperable divergencia entre ERGE clínica y endoscópica [272] parece que la sintomatología típica puede predecir de una manera estadísticamente significativa (en comparación con su ausencia) una mayor posibilidad de afectación endoscópica esofágica, apareciendo lesiones mucosas en un 33,6 % de los sujetos con pirosis y/o regurgitación. Esta afirmación ha sido recogida también por otros autores [354]. La información obtenida al respecto en nuestros enfermos está en el rango comúnmente aceptado del 20 % – 60 % de esofagitis en pacientes con ERGE clínica [82] [140] [355]. Sin embargo, los enfermos con Barrett no manifestaron mayor clínica que la población sin esta patología. Esta característica del Barrett quizá estaría en relación a la hiposensibilidad esofágica descrita en esta entidad y ahonda en el debate sobre el papel de la endoscopia en la ERGE para su detección y seguimiento como despistaje precoz de tumores [63] [356]. A ello habría que añadir el escaso número de enfermos con ERGE y Barrett y la baja presencia de tumores esofágicos diagnosticados, sobre todo en pacientes jóvenes, tal y como es recogido también por otros autores [158] [280].

Los parámetros obtenidos de sensibilidad (46 %), especificidad (72 %) y valores predictivos positivos (33,5 %) y negativos (81,3 %) de la clínica para predecir lesión esofágica se ven lastrados por la baja presencia de ERGE erosiva en enfermos con ERGE clínica que hemos obtenido. Esta característica afecta negativamente sobre todo a la sensibilidad [76] [149], como ha quedado patente en nuestro estudio. Por otra parte, en la práctica habitual, es la ERGE

erosiva la que debe ser objeto de atención por los especialistas en Digestivo debido a su mayor probabilidad de complicaciones a largo plazo [136]. Clásicamente se refieren sensibilidades y especificidades de la clínica para predecir afectación esofágica del 75-83 % y 55-63 % respectivamente en estudios que utilizan como pruebas de referencia la endoscopia y la PHmetría [351], pero bajan a cifras parecidas a las obtenidas en nuestros enfermos si la prueba de referencia es exclusivamente la endoscopia [92]; así se admite en revisiones de consenso recientes, reconociéndose la falta de sensibilidad de la endoscopia en esta patología [148]. Aunque a raíz de nuestros datos el VPP de la sintomatología típica es bajo, habría que matizar que la relevancia de la información aportada por nuestra serie radica en que la inexistencia de sintomatología tiene una aceptable especificidad (72 %) y podría asegurar un 81,3 % de probabilidad de no padecer afectación endoscópica esofágica; en estos enfermos sin embargo no quedaría resuelta la duda de plantear o no un tratamiento empírico sin la realización de una endoscopia debido a la posibilidad de patología en otros tramos (algo que hemos tratado de investigar en el análisis multivariante). Por lo tanto nuestros datos confirman que la clínica de ERGE típica no se correlaciona de una forma total con la afectación endoscópica esofágica, pero no por ello deja de ser considerada válida en el diagnóstico de la ERGE [185]. El mayor interés de investigar la existencia de pirosis y/o regurgitación vendría motivado porque su ausencia nos permitiría garantizar con aceptable seguridad la existencia de un esófago sano. Sin embargo, la decisión de realizar o no una endoscopia debería fundamentarse en otros aspectos como la existencia o no de SA y determinados FR y aspectos epidemiológicos.

Capacidad predictiva de la clínica de ERGE para la existencia de hallazgos endoscópicos concretos:

La clínica de ERGE, aunque de forma global es baja a la hora de predecir la ERGE endoscópica en general, en cambio se asoció a una mayor probabilidad de padecer esofagitis leve y hernia de hiato cuando no iba acompañada de SA, y esofagitis grave y Barrett si llevaba asociados dichos SA. Aunque se puede considerar que en estas dos últimas entidades la endoscopia es imprescindible, es de destacar que no son patologías tumorales propiamente dichas. Así, nuestros datos apoyarían las recomendaciones

internacionales de no indicar endoscopia en la ERGE sin SA como parte de un despistaje del esófago de Barrett o del adenocarcinoma [78] [158] [159].

Deteniéndonos en la controvertida asociación entre la ERGE clínica y la hernia de hiato [82], se apreció mayor presencia de esta alteración del cardias en enfermos con ERGE clínica respecto al resto, y además existió más ERGE clínica cuando la endoscopia diagnosticó hernia de hiato. La especificidad de la clínica de ERGE para la hernia de hiato llegó al aceptable porcentaje del 71,9 %; si a este dato le unimos el alto VPN de la clínica de ERGE para la hernia de hiato (77,6 %), podemos concluir que la ausencia de pirosis y/o regurgitación excluiría con una seguridad razonable el diagnóstico de hernia de hiato. Por otra parte, la sensibilidad que obtuvimos (43,4 %) fue superior a la comunicada por otros autores, aunque éstos reconocen porcentajes variables que van del 29 % al 96 % según el grado de afectación endoscópica esofágica [87]. Todo ello nos conduce a adherirnos a la afirmación de que la hernia de hiato es una condición favorecedora pero no necesaria para la ERGE [85]. Nuestros datos colocan a los enfermos con hernia de hiato conocida en situación de riesgo de ERGE, por lo cual se puede recomendar que deberían de ser educados para reconocer con prontitud los síntomas de ERGE. Por otra parte, el simple diagnóstico de hernia de hiato no debería implicar un diagnóstico de ERGE.

En nuestra serie hemos encontrado asociación inversa entre la ERGE clínica y las neoplasias y úlceras gástricas, que podría traducir la acción del *H. pylori* como posible causante de estos procesos a la vez que de la atrofia gástrica, lo que motivaría hiposecreción secundaria con la consiguiente menor probabilidad de padecer sintomatología de ERGE. Esta apreciación iría en la línea de lo afirmado por autores que postularon algún grado de asociación entre ERGE y *H. pylori* [114] [132].

5.1.8. Relación ERGE endoscópica – otras lesiones

Apreciamos el doble de probabilidad de padecer ERGE endoscópica cuando había hernia de hiato aunque el 62 % de aquellos con hernia de hiato no padecían esofagitis y hasta un 56,3 % de los pacientes con ERGE endoscópica no tenían hernia de hiato. Coincidimos en ello con otros estudios

realizados tanto para la esofagitis [88] como para el esófago de Barrett [87]. Así, algunas guías sitúan la condición de tener hernia de hiato como posible FR para el esófago de Barrett en pacientes con ERGE clínica [78]. El hecho de que la hernia de hiato no asocie mayor presencia de neoplasias (tanto a nivel esofágico como extraesofágico) afianza la consideración inicial que hicimos de la hernia de hiato de pequeño-mediano tamaño como una situación en la que la endoscopia habría sido prescindible “a posteriori”, al ir asociada fundamentalmente a patologías abordables con tratamiento empírico con IBPs.

La posible relación entre los distintos hallazgos endoscópicos digestivos altos (que se han considerado en su gran mayoría clásicamente bajo el nombre genérico de “pépticos”) no ha sido claramente estudiada; aunque las sociedades los definen, engloban e interpretan como enfermedades relacionadas con el ácido [195], su estudio discurre por separado para cada entidad [74]. Hemos intentado ponerlos en relación en nuestra serie.

En este sentido, analizando los diagnósticos de las endoscopia realizadas, no encontramos asociación entre la ERGE endoscópica (ya sea globalmente considerada o sólo alguno de sus subgrupos) y cualquier forma de gastritis. Podemos concluir por lo tanto que estos dos tipos de patologías no interactúan a partir de datos de presentación puntual en la endoscopia. Hace unos años se planteó la posibilidad de una menor existencia de ERGE cuando existía gastritis por *H. pylori*: la situación de atrofia gástrica inducida por la presencia del *H. pylori* (que es la causa de la mayoría de las gastritis) provocaría una disminución en la producción de ácido, con el consiguiente menor riesgo de ERGE endoscópica [132]. Comunicaciones posteriores van en la línea de nuestros hallazgos y no han conseguido encontrar una asociación directa ni inversa entre ambos procesos [133] [357], si bien nosotros no discriminamos la etiología de la gastritis; además, parece que la prevalencia de gastritis por *H. pylori* en pacientes con ERGE en algunos estudios es igual que en la población control y en otros es inferior [134].

Por el contrario, y en concordancia con la etiología de la patología péptica duodenal (donde se asume una hipersecreción ácida [136]), encontramos asociación entre la ERGE endoscópica y presentar algún grado de afectación péptica duodenal. De este modo, hasta un 33.8 % de pacientes

con duodenitis o úlcera duodenal tenían algún grado de lesión esofágica por reflujo; este fenómeno ocurrió principalmente en base a mayor presencia de esofagitis grave, más que de Barrett o de esofagitis leve. Recomendaríamos por lo tanto la realización de una anamnesis dirigida para descartar síntomas de ERGE en los enfermos con enfermedad duodenal activa o antecedentes de ello ya que la situación de hipersecreción ácida los pondría en situación de riesgo al respecto.

Las neoplasias encontradas no se asociaron a la presencia de otras patologías endoscópicas; el hecho de no haber encontrado relación entre los tumores y otros diagnósticos quizá se deba a su escaso número o a que se hayan infradiagnosticado o minimizado las lesiones sincrónicas ante la presencia de un tumor en la endoscopia.

5.2. SÍNTOMAS DE ALARMA COMO FACTOR DETERMINANTE EN LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

5.2.1. Adecuación de la indicación general de la endoscopia basada en los síntomas de alarma

Pasando a comentar las cuestiones planteadas en el objetivo número 2, llama la atención que prácticamente la mitad del total de solicitudes de endoscopia podrían haber sido consideradas como inapropiadas o no necesarias a priori según las guías de consenso actual [280] [291] [292], fundamentalmente al no presentar los enfermos ningún SA (la otra mitad habrían tenido una indicación correcta); esto supone un gran consumo de recursos y, a pesar de la seguridad de la prueba, de posibles efectos secundarios. Además, numerosos trabajos han demostrado que la correcta indicación supone mayor probabilidad de encontrar hallazgos relevantes y es coste-efectiva [280] [347] [349]. Un estudio reciente basado en estas directrices informó que cuando la indicación inapropiada se consigue reducir a cifras del 22 %, la sensibilidad de las recomendaciones de las guías para detectar lesiones relevantes llega al 85 %, si bien con especificidades menores del 30 % [296]. Una serie prospectiva europea refirió un porcentaje muy parecido al nuestro de indicaciones inadecuadas [358], mientras que un estudio

retrospectivo sobre las historias de 2561 pacientes concluyó que la indicación de la endoscopia en la ERGE sólo era adecuada en el 59 % de los casos [126]; otros autores suben esta cifra al 65 % [310], al 77 % [359] o incluso en torno al 85 % [280] [349], sin que parezca que existan diferencias según se solicite desde la Medicina Comunitaria o Especializada [352] [360]. En hospitales de nuestro entorno el porcentaje de indicación correcta va del 44 al 82 % [361] [345]. Podemos concluir por tanto que en nuestro medio un alto porcentaje de las indicaciones de la endoscopia no son adecuadas a priori, haciéndose necesarias actuaciones en este sentido como la clarificación y simplificación de las guías en un algoritmo práctico como el que posteriormente propondremos.

El intento realizado en este sentido por el Panel Europeo sobre la Adecuación de la Endoscopia Digestiva en el año 2001 [294], que adjudica un valor de adecuación a la indicación de la endoscopia a partir de la clínica y epidemiología según un sistema de selección informatizado y basado en las opiniones de expertos, no parece haber tenido un seguimiento generalizado por parte de los clínicos, quizá por su relativa complejidad. En nuestro caso, hemos acabado agrupando a los pacientes en cuatro grandes categorías que, partiendo de la ERGE como referencia, englobarían y podrían clasificar fácil y rápidamente a todo enfermo al que se le solicita una endoscopia.

5.2.2. Adecuación de la indicación general de la endoscopia tras conocer el diagnóstico endoscópico.

El porcentaje de endoscopias que hemos catalogado como de baja eficiencia a posteriori (al no aportar hallazgos relevantes) es del 48,8 %. Haber separado los hallazgos en relevantes o no según su conocimiento tenga o no consecuencias directas en el pronóstico o seguimiento posterior (más que por la gravedad subjetiva del diagnóstico concreto) sitúa nuestro trabajo en la línea que marcan los autores experimentados a la hora de recoger información para decidir sobre la idoneidad o no de la endoscopia [66] [196]. Esta división en hallazgos relevantes o no relevantes (cuyo abordaje podría haber sido empírico) simplifica la información final sobre el resultado de la endoscopia, que en definitiva es lo que interesa al profesional clínico.

Por lo tanto, de una forma global, algo más de la mitad de las endoscopias (51,2 %) podrían no haberse realizado ya que un tratamiento con

IBPs hubiera supuesto una correcta aproximación según las recomendaciones de la práctica habitual recogidas en las guías; a destacar que sucedió así sobre todo en los casos de ERGE típica sin SA. El problema que supone una baja rentabilidad diagnóstica para lesiones relevantes de la endoscopia también ha sido puesto de manifiesto en comunicaciones previas a la nuestra, con porcentajes de exploraciones normales que oscilan entre el 31 % [362] y el 50 % [363]. Una comunicación reciente de nuestro país refiere cifras de endoscopia normales del 38,3 %, si bien es verdad que es a partir de exploraciones solicitadas en el seno de programas de mejora en la adecuación de las pruebas endoscópicas [352]. Los hallazgos no relevantes referidos por otros autores son similares a los nuestros y se sitúan entre el 52,6 % - 53,3 % [280] [349] en series recientes y el 70 % - 81 % [208] [364] en las más antiguas. En todo caso la endoscopia encontró lesiones relevantes en un 48,8 % de nuestros pacientes, por lo que sigue siendo una prueba fundamental en el arsenal diagnóstico de la patología del tracto digestivo superior, tal y como se asume desde hace años [78] [212].

5.2.3. Síntomas de alarma y ERGE clínica

Se detectó una menor incidencia de SA en los enfermos que presentaban ERGE clínica respecto al resto, aunque creemos que el hecho de que los pacientes con ERGE sin SA fueran los que menos lesiones relevantes presentaron se debe a la propia benignidad de la ERGE en relación a otros síndromes del tracto digestivo superior más que a un posible sesgo que diferenciara a priori a los grupos predefinidos en relación a padecer o no dichos SA. El análisis multivariante así lo confirma. Esta situación de baja probabilidad de hallazgos relevantes en la ERGE ha sido apuntada por otros autores [298].

La lógica conduce a pensar que la mayoría de los SA deberían de traducir la posibilidad de padecimiento de una patología significativa. De esta forma, en nuestros enfermos evidenciamos que al hecho de una menor existencia de SA en pacientes con ERGE se le unió una menor sospecha de neoplasia respecto al resto de la población a la que se le realizó una endoscopia.

La ERGE clínica, aunque incapacitante en algunos casos [48], no suele ser una patología con serias implicaciones en la morbi-mortalidad global [59]. Lo confirmamos en nuestra serie, donde la sola existencia de ERGE clínica no determinó una mayor probabilidad de hallazgos relevantes respecto al resto de enfermos. Aunque algunos estudios destacan la existencia de lesiones trascendentes incidentales extraesofágicas en enfermos remitidos para endoscopia por ERGE [52] [365], esto no fue así en el grupo de pacientes de nuestro área.

5.2.4. Síntomas de alarma como factor de priorización para la endoscopia.

Parece evidente que la existencia de algún SA obliga a solicitar y priorizar un estudio endoscópico tal y como es ampliamente aceptado [22] [333], ya que encontramos significativamente más hallazgos relevantes en los enfermos con SA respecto a los que no los tenían. Esto fue así tanto en el grupo total de pacientes remitidos para una endoscopia como en el subgrupo de enfermos con ERGE. Así, el RR para tener una lesión relevante en enfermos con algún SA alcanzó el 2,16, aunque con un alto porcentaje de enfermos que tenía SA (de hasta el 40,7 %) en los que la patología encontrada hubiera podido ser manejada empíricamente. Por lo tanto, la especificidad de la variable SA no llega al 60 %, característica ésta que debería de ser tomada en cuenta a la hora de matizar los algoritmos de decisiones propuestos, especialmente en enfermos que acuden con síntomas de ERGE.

Estos datos apuntalan la necesidad de endoscopia en pacientes con SA tengan o no ERGE, pero no ayudan a decidir sobre el grado de prioridad o incluso la no indicación de endoscopia en el caso que no existan, lo que nos llevó a analizar otras variables como el síndrome clínico que refería cada enfermo.

A partir del análisis de los diagnósticos obtenidos en los cuatro grupos que pre-establecimos en la entrevista previa a la endoscopia llegamos a la conclusión de que el mayor porcentaje de endoscopia que se podrían haber evitado sucedió en los pacientes con ERGE clínica sin SA (Grupo I), en los que fue muy frecuente la ausencia de lesiones relevantes (con mayor VPN que en el

resto de pacientes), por lo que es en estos casos donde el tratamiento empírico tendría más sentido.

Por lo tanto, la priorización de la endoscopia debería incidir sobre todo en enfermos con SA (Grupos II y IV) seguidos de los dispépticos sin SA (Grupo III). La ERGE sin SA (Grupo I) tendría una baja probabilidad de hallazgos graves. La baja sensibilidad de los SA en enfermos con ERGE (33,6 %) y su aceptable especificidad (79,1 %) nos indican que la búsqueda de SA en estos pacientes no va a ser especialmente útil para predecir la presencia de patología relevante mientras que el hecho de no presentarlos excluye con razonable seguridad las lesiones graves y, por lo tanto, la necesidad de endoscopia.

La mayor probabilidad de neoplasia (no sólo a nivel gástrico, sino también en esófago) ocurrió en pacientes con SA pero sin datos clínicos de ERGE, por lo que la existencia incluso de estos SA en la ERGE quizá podría permitir una mayor demora en la endoscopia respecto a aquellas situaciones en las que los SA ocurran en enfermos sin pirosis y/o regurgitación. Además, la presencia de SA sin ERGE clínica no sólo se asoció a una mayor incidencia de tumores esófago-gástricos sino también a enfermedad ulcerosa que, aunque de origen no tumoral, puede llegar a comprometer la salud de forma no desdeñable [74].

Nuestros resultados señalan que la división de los pacientes que acuden a realizarse una endoscopia en los cuatro grupos que hemos predefinido tiene valor a la hora de inferir la probabilidad de hallazgo relevante; la caracterización de los enfermos con síntomas digestivos altos en estos cuatro grupos podría por lo tanto utilizarse como sistema para establecer un orden de prioridades en lugares donde la lista de espera de la endoscopia fuera excesiva o existiera limitación en los recursos asistenciales. Con este hallazgo damos respuesta a la inquietud manifestada por algunos autores en la línea de optimizar el empleo de los procedimientos endoscópicos [196] [289]. La categorización de las solicitudes de endoscopia en estos cuatro grupos sería un método sencillo y rápido para verificar la correcta indicación mediante una selección previa basada en premisas clínicas claras [289].

La estricta vigilancia sobre posibles SA que realizamos a nuestros enfermos (en los que por ejemplo la no respuesta a sólo dos semanas de tratamientos con IBPs o la presencia de ERGE clínica de larga duración ha sido considerada por nuestra parte como un SA, aunque esto no está claramente aceptado [216]) ha podido hacer que las diferencias apreciadas entre los cuatro grupos establecidos a la hora de padecer hallazgos relevantes, aunque significativas, sean incluso menores de las realmente existentes. Lo mismo se podría decir del 10 % de casos catalogados como “control otras” en los que entraron indicaciones como estudios de anemias crónicas, diarreas y/o solicitudes de biopsias duodenales en dispépticos sobre las que persiste todavía cierto grado de controversia sobre la idoneidad de catalogarlo como SA [306]; de hecho, la revisión de la biopsia duodenal de estos enfermos mostró normalidad en su gran mayoría.

5.2.5. Disfagia como síntoma de alarma

Llama la atención que al estudiar cada SA por separado la disfagia no fuera un dato acompañante de la ERGE clínica más que en un 5 % de los casos y que no se diera más frecuentemente en pacientes con ERGE respecto al resto. Aunque no negamos que la frecuencia de aparición de disfagia es a tener en cuenta, la afirmación de algunos autores de que la prevalencia de la disfagia en sujetos mayores de 50 años llegaría al 20 % podría ser exagerada, como ellos mismos reconocen, al no estar basada en datos concluyentes [225].

La disfagia ha sido clásicamente caracterizada como dato de ERGE complicada [223] [225], con hasta un 50 % de lesiones endoscópicas esofágicas según una comunicación reciente. El RR de la disfagia para presentar patología relevante que hemos encontrado, aunque significativo, es menor que al considerar conjuntamente todos los SA como variable global. Una explicación a esto podría ser que la disfagia indica patología grave principalmente en pacientes mayores de 50 años, como ya recogen estudios previos [354]. Es de destacar que su capacidad de predicción de hallazgo relevante ocurrió en las dos entidades de mayor gravedad como son las neoplasias gástricas y esofágicas, sobre todo para estas últimas. Esta premisa es admitida por la Sociedad Americana de Gastroenterología, que remarca el

posible valor predictivo de la disfagia mantenida como herramienta de cribado a la hora de decidir la necesidad de realizar una endoscopia [246].

5.2.6. Sospecha de neoplasia como síntoma de alarma

La sospecha clínica de tumor digestivo alto a partir de la investigación del síndrome general ofrece escaso valor pronóstico para patología grave en el tracto digestivo superior (RR de 1,02); en el subgrupo de enfermos con ERGE clínica alcanza un valor mayor (RR de 1,64), aunque sin llegar tampoco a la significación. A destacar que estos valores predictivos ocurren frente a los tumores gástricos más que para los esofágicos.

Esta capacidad pronóstica es mayor para el cáncer de esófago si se unen las variables sospecha de tumor y disfagia, conjunción de SA que en todo caso sería la que debería ser tenida más en cuenta para establecer un orden de preferencias en las solicitudes de endoscopia. Debido a la alta mortalidad que genera, entre otros motivos, el diagnóstico tardío de estas neoplasias digestivas altas, creemos que la existencia de disfagia más sospecha de neoplasia debería ser un elemento de alta priorización a la hora de realizar una endoscopia. Un trabajo retrospectivo realizado en 2005 concuerda con nuestros hallazgos en este sentido, apreciando más lesiones graves cuando a la disfagia se une la pérdida de peso (un dato fundamental en la sospecha clínica de tumor) y la existencia de ERGE [223].

5.2.7. Dispepsia sin síntomas de alarma (Grupo III)

En el manejo de la dispepsia sin SA se plantean (al contrario que en la ERGE típica) hasta tres posibilidades: tratamiento empírico con IBPs, endoscopia inicial o “test and treat” frente al *H. pylori* [303]. Este abanico de abordajes, junto al hecho de que en este síndrome la propia sintomatología no sea un método eficaz para discriminar la existencia de una patología orgánica concreta y a los resultados heterogéneos de coste-efectividad de cada una de las estrategias de manejo [309], han hecho que nuestro estudio de los enfermos con dispepsia no haya sido tan pormenorizado como en aquellos con ERGE. Como era esperable (y al contrario que en la ERGE), no encontramos ninguna lesión predominante en estos pacientes con dispepsia sin SA (Grupo

III). Por lo tanto la dispepsia no tendría capacidad discriminativa a la hora de poder inferir una mayor probabilidad de un diagnóstico concreto. En todo caso es de destacar que hemos demostrado que, a pesar de que la ERGE y la dispepsia presentan frecuentemente fenómenos de solapamiento y comparten la opción de un posible tratamiento empírico [48], la endoscopia debería priorizarse en la dispepsia frente a la ERGE sin SA, especialmente para edades superiores a los 50 años. Así, la aproximación ante cualquier persona que consulte por síntomas digestivos altos debería ser investigar la existencia de SA en un primer momento para valorar endoscopia preferente; en caso negativo, habría que diferenciar entre aquellos casos en los que predomine la ERGE (pirosis y/o regurgitación) para realizar un intento de tratamiento empírico y los dispépticos, en los que habría que tener en cuenta otros elementos de decisión como la edad y los FR.

5.3. RELACIÓN FACTORES DE RIESGO-HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

5.3.1. Edad

Hemos valorado la influencia que podría tener la edad a la hora de indicar una endoscopia. Sólo se han establecido dos puntos de corte, ambos en edades medias-altas de la vida (los 50 y 60 años), ya que es en esta década donde se espera que haya un punto de inflexión a la hora de tener o no hallazgos relevantes, sobre todo en la ERGE [246].

Nuestros datos apuntan a que la edad podría ser un condicionante a la hora de solicitar una endoscopia ante la aparición de sintomatología digestiva alta, con mayor presencia de hallazgos relevantes en las décadas avanzadas de la vida. Esta apreciación ya es recogida por algunos autores [298] [63], si bien sin discriminar en qué situaciones clínicas sería más relevante. Así, cuando valoramos la mayor o menor existencia de hallazgos relevantes en personas con ERGE clínica, el punto de corte establecido por algunos autores de 50 años como de posible mayor probabilidad de patología trascendente [71] no se confirmó en nuestra serie. Es decir, la edad considerada de forma aislada, no sería criterio para determinar la necesidad o no de endoscopia en pacientes con ERGE clínica. Algunas guías están de acuerdo en ello [22] [68] [282], si bien es fácil entender que en la práctica habitual el clínico puede estar más motivado

para solicitar una endoscopia ante enfermos que lleguen o sobrepasen las edades medias de la vida; así, se ha comunicado que en nuestro medio existe una cierta predisposición a indicar una endoscopia en enfermos con ERGE mayores de 50 años, aún sin SA [366]. Nuestro trabajo trata de aportar información sobre esta controversia entre edad y probabilidad de hallazgos relevantes señalada por estudiosos de la ERGE, que reconocen que la pertinencia de indicar una endoscopia basándose en la edad es motivo de discusión [65] [285].

Aunque se ha referido más riesgo de lesión esofágica en pacientes mayores de 50 años [17] esto no fue así en nuestros enfermos. Tampoco hemos objetivado mayor presencia de patología péptica en personas de mediana y avanzada edad, atribuida por algunos autores a una mayor prevalencia del *H. pylori* y a un mayor uso de gastroerosivos en estos enfermos en estudios de hace unos años [74]. Pensamos que el uso generalizado de los IBPs (especialmente en edades avanzadas) y la cada vez mayor frecuente erradicación del *H. pylori* pueden justificar esta discrepancias.

El esófago de Barrett presenta lógicamente y de acuerdo con lo publicado [61] un mayor porcentaje de diagnósticos en > de 50 años respecto a los menores de esta edad, aunque no de una manera significativa. No podemos establecer en este caso si su existencia era conocida o no previamente, lo que genera en este aspecto un factor de confusión que impide valorar la incidencia en relación a la edad.

Así, el único diagnóstico en el que objetivamos una mayor presencia de forma significativa en > de 50 años respecto a los menores de esta edad fueron los tumores. Comunicaciones recientes marcan la edad de los 50 años como punto de corte a partir del cual considerar la posibilidad diagnóstica de tumor gástrico [367], aunque un porcentaje no desdeñable de los tumores gástricos que diagnosticamos (el 11,5 %) ocurrió en ≤ de 50 años; a destacar que estos enfermos no presentaban ERGE clínica. No hubo evidencia de ningún cáncer de esófago en ≤ de 50 años. Estos datos en relación al esófago de Barrett y al cáncer esofágico se encuentran en la línea de los aportados por otros autores y revisiones que desestiman la realización de endoscopia como despistaje

sistemático del esófago de Barrett en pacientes con ERGE [62] [166], sobre todo en edades tempranas [78].

Sin embargo, destacamos que cerca de la mitad de las neoplasias esofágicas sucedieron en enfermos con edades comprendidas entre los 50 y 60 años, lo que ayudaría a plantear esta década de la vida como el punto de inflexión a la hora de establecer un posible factor de decisión sobre la conveniencia o no de realizar endoscopia ante la sospecha fundada de enfermedad maligna. Pero esto es así sobre todo en los pacientes con algún SA, que se sigue consolidando como la información clínica clave a recoger en la anamnesis y sobre la que apoyar las decisiones futuras en los enfermos con clínica digestiva alta en general, y también, aunque no con tanta fuerza, en la ERGE.

El punto de corte de 60 años nos ayudaría a confirmar las tendencias vistas a los 50 años en el campo del diagnóstico endoscópico: la edad aumenta el porcentaje de tumores (especialmente los gástricos) y supone una mayor existencia, aunque no significativa, de esofagitis relevante, Barrett, hernia de hiato y gastritis (sobre todo grave).

Por lo tanto, la edad no es importante en los enfermos con ERGE clínica sin SA, ya que tener más de 50 años no supone diferencia estadísticamente significativa a la hora de presentar patología endoscópica grave, aunque sí tendencia; esto haría que, en contra de lo que apuntan algunos autores [1] [59], la edad avanzada no significara un factor especialmente importante para decidir la solicitud de una endoscopia en la ERGE típica sin SA (no ocurre así en el grupo de dispépticos y, por supuesto, si existe algún SA). Esta misma conclusión en relación a la influencia que tendría la edad para presentar hallazgo relevante se establece con un punto de corte de 60 años. La importancia de ello en la práctica habitual se traduciría en la recomendación de limitar la solicitud de endoscopia independientemente de la edad en pacientes con ERGE sin SA, optimizando el ensayo empírico con IBPs.

Por otra parte, el hecho de que sólo el 30 % de la patología endoscópica relevante de los enfermos estudiados ocurriera en < de 50 años no debe de hacer olvidar que hasta un 42,3 % de estos pacientes < de 50 años

presentaron algún hallazgo que justificaba la necesidad de la endoscopia, si bien no por tumores.

En nuestra serie la existencia de SA determinó una significativa mayor presencia de hallazgos relevantes, tanto en mayores como en menores de 50 años, aunque la asociación entre tener algún SA y patología relevante fue muy superior en los mayores de 50 años. De esta manera, la sensibilidad que ofrece padecer un SA a la hora de predecir enfermedad relevante sube con la edad, con RR de 1,6 en < de 50 años y 2,3 en los que superan este límite. Es por lo tanto en grupos de edad avanzada sin ERGE donde la anamnesis debe ir dirigida con mayor dedicación a la búsqueda de SA, con especial priorización de la endoscopia si son positivos. La no respuesta a un ciclo de IBPs se constituiría como un punto a vigilar y ante el que indicar la endoscopia de acuerdo a la mayoría de las guías [22] [246]. Como comentamos anteriormente, a partir de nuestros datos y en coincidencia con lo recomendado por las guías [22], no se plantea la posibilidad de un manejo empírico frente a realizar endoscopia si existen SA, cualquiera que sea la edad del enfermo.

La organización sanitaria debería por tanto garantizar la realización de una endoscopia en un corto período de tiempo en estos casos (edad superior a los 50 años y SA positivos). En dispépticos sin SA con edad mayor de los 50 años, aunque no con tanta preferencia, también debería optarse por la endoscopia en detrimento del ensayo empírico terapéutico o del “test and treat”; nuestros datos coinciden en este aspecto con lo planteado por otros autores, aunque éstos bajan el límite de edad incluso a los 45 años [368].

Estas apreciaciones en relación a la edad y los SA se matizan de forma diferenciada si se considera únicamente a los pacientes con ERGE clínica, donde la presencia de SA en general no tiene buen valor predictivo a la hora de inferir el padecimiento de enfermedad relevante en menores de 50 años; en estos enfermos, como dijimos anteriormente y de acuerdo con lo expuesto por algunos autores, se podría llegar a plantear incluso el ensayo terapéutico [227], aunque siempre con una endoscopia preferente programada en caso de no mejoría [228].

5.3.2. Sexo

Varias comunicaciones han evaluado la influencia del sexo en la ERGE, señalando la ausencia de relación [53] [91], lo cual no implica que se asuma una mayor existencia de sintomatología en el embarazo, situación en la que confluyen factores que actúan desnivelando los mecanismos protectores esofágicos [49]. Nuestro estudio no incluyó pacientes embarazadas, por lo que no valoramos este aspecto concreto. En nuestra serie existe una ligera mayor prevalencia de ERGE clínica en varones aunque sin significación estadística, sobre todo para edades menores de 50 años. Valorando la ERGE endoscópica, detectamos una significativa mayor presencia de lesiones esofágicas leves y graves en los varones, coincidiendo con otros autores [76]. Esto también fue así para el resto de lesiones endoscópicas relevantes.

5.3.3. Otros factores de riesgo

Dentro de los FR diferentes a la edad y el sexo que se estudiaron como posibles condiciones facilitadoras de la ERGE u otras patologías digestivas altas, no objetivamos que ninguno en particular se asociara a una mayor presencia de ERGE clínica. Tampoco su asociación o sumación por lo que, aunque esta extrapolación se debería basar en análisis dirigidos, se podría decir que la actuación sobre estas circunstancias no es de esperar que mejore de forma relevante el padecimiento de la ERGE, tal y como ya recogen autores al respecto [46]. El hecho de que el empleo de anticoagulantes orales se asociara a menos sintomatología de ERGE podría estar en relación a una presumible mayor toma de IBPs en estos enfermos como método preventivo de sangrados digestivos altos. No hemos podido confirmar la afirmación de algunos autores, que han tratado de poner de manifiesto una mayor predisposición a padecer ERGE clínica en pacientes con consumo de tabaco y/o alcohol, obesidad, cirugía o distintas medicaciones [127].

Tampoco apreciamos que la existencia de FR en general se relacionara con una mayor presencia de hallazgos relevantes en la endoscopia (aunque sí tendencia, consiguiéndose significación estadística cuando coincidían varios de ellos). Las sensibilidades y especificidades que ofrece tener FR para presentar lesiones relevantes no son elevadas. Esto nos conduce a afirmar que

la investigación de los FR analizados no va a facilitar la decisión sobre si realizar o no una endoscopia (o priorizarla), salvo cuando haya sumación de ellos en el mismo enfermo. Dicha afirmación es todavía más evidente en el grupo con ERGE clínica, donde ni siquiera su sumación aporta más probabilidad de que haya lesiones graves esofágicas o extraesofágicas. Por tanto creemos que las guías futuras deberían abstenerse de recomendar el estudio de estos FR de forma sistemática para decidir la necesidad o no de endoscopia; se podría incidir en la búsqueda de su combinación en enfermos que no tengan clínica de ERGE. Se necesitarían estudios que indagaran en FR diferentes a los planteados clásicamente, y que son los que mayoritariamente han sido objeto de estudio por nuestra parte [22]. Los FR que hemos estudiado tampoco ayudan a discriminar una mayor presencia de ERGE endoscópica en personas con ERGE clínica, ya sean formas leves o graves.

Sin embargo, y aunque la presencia de FR en general no ayude a predecir la presencia de hallazgos relevantes, su desglose aporta datos interesantes. Así, tanto en el grupo global de sujetos que acudieron para endoscopia como en aquellos cuyo motivo concreto fue presentar ERGE clínica, el alcohol y la cirugía previa sobre el tracto digestivo superior constituyeron los dos únicos FR que parecían influir de forma positiva para tener lesiones relevantes. Estos dos FR serían los únicos a tener en cuenta en una anamnesis rápida a la hora de valorar la necesidad y/o la prioridad de la endoscopia.

Confirmamos los datos epidemiológicos establecidos sobre la acción favorecedora del alcohol respecto a la gastritis grave [74], a lo que también se añadió una mayor presencia de duodenitis en nuestros enfermos, y que atribuimos a su toxicidad sobre la mucosa cilíndrica; sin embargo, no apreciamos mayor porcentaje de esofagitis ni Barrett en los bebedores, coincidiendo con otros autores en este último punto [369]. El tabaco, al contrario que el alcohol, predisponía a las neoplasias esofágicas tal y como ya se ha descrito para el adenocarcinoma de esta localización [95] [96]. La suma de estas dos adicciones no aumentó el diagnóstico de tumores esofágicos ni gástricos, en contra de lo comúnmente aceptado [74] [136]; esta discordancia puede deberse a que otros autores consideraron ingestas enólicas de al menos 170 gr/semana [104]. El mayor número de diagnósticos relevantes en los

enfermos operados vino derivado predominantemente por la mayor presencia de gastritis grave; interpretamos que este dato tiene su origen en la gastritis por reflujo biliar, frecuente en pacientes con cirugía gástrica resecativa. La toma de gastroerosivos, aunque predispuso a úlcera gástrica, no debería en principio hacernos dirigir al enfermo hacia una endoscopia si no existen otros elementos que lo aconsejen (ya que en el análisis estadístico no aparecieron más diagnósticos relevantes de forma global en enfermos que usaban estos fármacos). Por otra parte, nuestros datos conducen a considerar que los relajantes cardiales podrían facilitar una mayor presencia de hernia de hiato y de esofagitis, que fue leve en todo caso, como confirman estudios epidemiológicos [125].

Al contrario que lo referido por algunos autores [112], y manteniendo la controversia existente sobre este punto concreto [109] [114], observamos que la obesidad no favorecía las lesiones graves ni tampoco la ERGE endoscópica; incluso podría proteger al esófago frente a alteraciones mucosas relevantes. Actualmente se sigue desconociendo el posible mecanismo facilitador para la ERGE que algunos autores atribuyen al sobrepeso [22] y que ocurriría quizás a partir de una mayor facilidad para la formación de hernia de hiato, hecho éste que ha quedado confirmado en nuestro estudio tal y como lo refieren otros autores [109]; en todo caso parece que se da predominantemente en enfermos con gran adiposidad central [76] y cifras muy elevadas de índice de masa corporal [112]. En nuestro estudio se estableció un único punto de corte al respecto en 30 kg/m² (división establecida entre sobrepeso y obesidad).

Cuando analizamos la posible influencia de los FR estudiados sobre los resultados endoscópicos en los pacientes con ERGE clínica, apreciamos una significativa mayor presencia de esofagitis (aunque leve) en los fumadores y tomadores de relajantes cardiales; también de esofagitis leve y grave en los operados, en probable relación con el reflujo alcalino [130]. Aunque estos hallazgos han sido recogidos previamente [127], es la primera vez que se relacionan no sólo a la ERGE clínica sino también a la afectación por ERGE endoscópica. Es de destacar que no encontramos más ERGE endoscópica en bebedores ni en tomadores de gastroerosivos; nuestros datos en relación al alcohol concuerdan con el estudio DIGEST [1], aunque en nuestro caso lo hemos comprobado para la ERGE endoscópica mientras que el citado estudio

sólo se apoyó en datos clínicos. Respecto a los fármacos enteroerosivos, algunos autores los incluyen en la lista de agentes con capacidad para reducir el tono del esfínter esofágico inferior [79], generando episodios de ERGE de corta duración [57], lo que podría producir clínica pero minimizaría su capacidad para originar daño mucoso, tal y como objetivamos en nuestro estudio.

También hemos estudiado la posible relación entre la presencia de FR y la existencia o no de SA que pudieran condicionar la priorización de la endoscopia y ser uno de los puntos clave en la toma de decisiones a partir de la anamnesis, tal y como recomiendan las guías de actuación y ha quedado demostrado por nuestra parte. Así, tener algún FR determina más probabilidad de padecer algún SA, efecto que es sumativo cuando se unen dos o más de ellos. Debido a que la sola presencia de algún FR no condiciona la presencia de más hallazgos endoscópicos relevantes, una de las ventajas de su conocimiento podría ser localizar en qué enfermos se debe indagar con mayor detenimiento si sufren algún SA, ya que la coexistencia de tres FR provoca que en el 70 % de las ocasiones vayamos a encontrar algún SA, información que deberá llevar a la solicitud de endoscopia de forma preferente.

5.4. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN RELACIÓN CON LA TOMA DE ANTISECRETORES:

Si comentamos los resultados obtenidos en relación a la medicación y los hallazgos endoscópicos, comenzaríamos señalando que la mitad de los pacientes remitidos para la realización de una endoscopia ya estaban tomando algún tipo de tratamiento dirigido al tracto digestivo superior, mayoritariamente IBPs (dichos medicamentos eran utilizado por el 40 %); estudios en nuestro medio sitúan esta cifra en el 57-65 % [21] [187]. Una gran encuesta americana sobre pacientes con ERGE clínica elevó la cifra a un 68 % de casos con toma crónica de IBPs, si bien realizada sobre población general [370]. En otras comunicaciones sobre enfermos que acuden a hacerse una endoscopia se reflejan cifras de empleo de IBPs de hasta el 55 % [260] (con ingesta de gastroerosivos del 18 %, también algo mayor a lo recogido por nosotros [345]). Entra en el campo de la lógica y de lo reflejado en la literatura que la toma de IBPs subiera con la edad y cuando existían factores de los considerados de riesgo para patología digestiva [74]. Destacamos que la toma

de IBPs en nuestro estudio no fue diferente entre los pacientes con ERGE clínica y sin ella, mientras que había un mayor uso de fármacos más accesibles y económicos como los antiácidos y los antiH2 en la ERGE respecto a resto.

Hay que tener en cuenta que los IBPs constituyen el subgrupo terapéutico de mayor consumo en España, utilizándose además de en la ERGE en la úlcera péptica y como gastroprotectores. En Castilla y León su empleo se ha duplicado del año 2004 al 2008 [244], con un gasto de 31 millones de euros en 2011.

Un escaso número de enfermos seguía un tratamiento con dos tipos de fármacos (3,7 %), de los cuales en la gran mayoría uno de ellos era un IBP, asociado predominantemente a un procinético; esta sería la combinación esperable en los casos con ERGE clínica más grave [328] o con dispepsia tipo dismotilidad [218]. La adherencia a dos fármacos podría ser también menor.

Existe controversia sobre si la indicación de un tratamiento supuestamente efectivo para la mayoría de las patologías digestivas altas podría ocultar o minimizar la existencia y gravedad de las lesiones endoscópicas esofágicas o extraesofágicas en el momento de la endoscopia [371]. Algunos autores recomiendan evitar un tratamiento efectivo si la endoscopia se realiza de manera precoz [76].

Cuando relacionamos el empleo o no de IBPs de forma efectiva durante dos semanas previas a la endoscopia con los hallazgos endoscópicos encontrados, no apreciamos menor número de lesiones relevantes en relación a la toma de esta medicación, coincidiendo con lo que ha apuntado algún autor [286]. Esta información podría indicar la no interferencia de estos fármacos en la relevancia del diagnóstico endoscópico, no enmascarando los hallazgos cuando la lista de espera es menor a un mes, como fue nuestro caso, ya que por ejemplo la ERGE endoscópica puede tardar en desaparecer unas 8-12 semanas con tratamiento [372]. Otros autores apuntan que hasta un 14,8-26,9 % de personas tratadas con alivio sintomático siguen presentando esofagitis a las cuatro semanas [373] [374].

Por lo tanto, no podemos recomendar a raíz de esta información la retirada del IBP previo a la endoscopia cuando la lista de espera es corta, práctica habitual realizada con la intención de encontrar los posibles hallazgos mucosos de la manera más evidente posible pero que podría subir la probabilidad de complicaciones; ya otros autores han señalado en esta línea que, aunque estos fármacos curen los síntomas de la ERGE en unos días [375], la remisión endoscópica de las lesiones podría ser más diferida en el tiempo [372]. Expertos en la patología del tracto digestivo superior ya reconocían en el año 2003 que la retirada de los IBPs previamente a la endoscopia debería ser objeto de estudio y podría no ser práctica a la hora de incrementar la rentabilidad diagnóstica de la prueba [254].

El hecho de que no hayamos encontrado diferencias significativas a la hora de diagnosticar más o menos lesiones relevantes en las personas que tomaban IBPs respecto a las que no lo tomaban puede también conducirnos a interpretaciones de otro orden: probablemente nos enfrentamos a la posibilidad de una sobrecarga del sistema por realizar a veces endoscopias demasiado tempranas a pacientes en los que el tratamiento médico no habría tenido tiempo de solucionar su problema y en los que, asumiendo la eficacia de los IBPs para las lesiones leves e incluso para la mayoría de las relevantes como fueron la esofagitis graves, gastritis graves o úlceras, la endoscopia acabaría siendo no absolutamente necesaria en un primer momento en sistemas asistenciales sobrecargados; sin embargo, es difícil valorar el beneficio obtenido en parámetros subjetivos como el grado de satisfacción y de tranquilidad aportados y el cumplimiento de las expectativas actuales de la población, que requiere en muchos casos la realización de técnicas diagnósticas [181].

En todo caso, habría que tener en cuenta que nuestro punto de corte para considerar un tratamiento eficaz con IBPs fueron dos semanas, según se recomendaba clásicamente [138]. En las revisiones actualizadas de las guías de ERGE y dispepsia se empieza a referir a un mes como el periodo necesario para catalogar la falta de respuesta como SA [22] [218], si bien se reconoce que dicho tiempo no está estandarizado [376]. Debido a que nuestro estudio no recogía este aspecto en profundidad, no podemos señalar si la toma de IBPs influyó o no en la clínica, enmascarando o retardando la aparición de SA

con el consiguiente retraso diagnóstico de ciertas patologías tan trascendentes como los tumores, tal y como apuntan algunos autores [255] [256]. Los datos más interesantes comunicados hasta la fecha en este sentido son los provenientes de Atención Primaria: habría unos porcentajes de 1-2 % de esófago de Barrett y 0,1 % de tumores esofágicos que tendrían un retraso diagnóstico en el caso de no realizarse endoscopia y seguir con IBPs hasta la aparición de SA [354]. Aunque no hay mucha información al respecto, un estudio retrospectivo concluye que esto no tiene repercusión en el pronóstico, ya que no hay diferencias en los estadios tumorales cuando al final se llega al diagnóstico [377]. En nuestros casos, el hecho de que el esófago de Barrett fuera la única lesión endoscópica que estuviera asociada con una mayor toma de IBPs pone de relieve que los enfermos con ERGE crónica de nuestro área (incluso probablemente ya diagnosticados de Barrett previamente) siguen las pautas de manejo médico habituales establecidas para esta patología, esto es, el tratamiento de mantenimiento con IBPs [378]. Por otra parte, está reconocido que los pacientes con esofagitis tratados con IBPs pueden tener Barrett en las áreas de mucosa previamente denudada; al mejorar la esofagitis se haría más patente la presencia del esófago de Barrett [379] [380] [381].

Es de destacar además que existe un significativo mayor consumo de IBPs en pacientes de más edad, con algún FR o que padecían algún síntoma considerado de alarma. El médico solicitante de la prueba, a pesar de considerarla indicada, habría inferido una mayor posibilidad de hallazgos relevantes en determinados casos y habría instaurado un tratamiento profiláctico para prevenir posibles complicaciones. Esta situación creemos que traduce también una especial facilidad de acceso al tratamiento con IBPs, así como la posible concienciación del enfermo o su médico sobre la necesidad de realizar actividades preventivas farmacológicas en el tracto digestivo alto en algunas situaciones.

Este fácil acceso a la medicación, su consideración como crónica en muchos casos y la cada vez mayor concienciación sobre la posibilidad del tratamiento empírico [330] podrían ser las causas que hicieron que más de la mitad de la población con ERGE clínica utilizara algún tipo de tratamiento en el momento de la endoscopia; a señalar que apreciamos una diferencia significativa favorable en este sentido de los pacientes con ERGE clínica

respecto al resto de casos. Una justificación a esta mayor toma de medicación en enfermos con ERGE clínica puede ser la mayor afectación en la calidad de vida que sufren y la ganancia al respecto que ofrecen los IBPs en ellos [370]. Sin embargo, es de destacar que en nuestro estudio esta mayor toma de medicación fue a base de fármacos diferentes a los IBPs (ya que dichos IBPs se consumían por igual en pacientes con ERGE clínica que sin ella, aunque han probado ser los más efectivos en su manejo [330]). Ello probablemente se relaciona con la no necesidad de receta médica al respecto y la publicidad actual de los antiácidos y anti-H2. Si a estos datos de gran consumo de fármacos empíricos añadimos lo comunicado por un estudio canadiense, que señaló que la endoscopia por sí misma no ayudaba a modificar el tipo de abordaje médico de la ERGE [62], tenemos otro punto a considerar en contra de la solicitud de endoscopia en pacientes con ERGE sin SA.

Considerando los 292 pacientes con ERGE clínica, apreciamos una menor presencia de esofagitis leve y grave en enfermos tratados, aunque de forma no significativa, así como mayor empleo de IBPs en aquellos en los que el diagnóstico fue esófago de Barrett como referimos previamente.

5.5. PRIORIZACIÓN DE LA ENDOSCOPIA. ALGORITMO PARA SU PETICIÓN:

El análisis multivariante para el hecho de tener algún hallazgo relevante endoscópico indica que ser mujer predispone a menos patología de este tipo. Sin embargo, y aunque es conocida la menor presencia global de esofagitis grave, tumores o úlcera péptica en este sexo [63] [74], es evidente que esta información por sí sola no puede ser un factor discriminador a la hora de solicitar esta prueba, aunque sí modulador. Estas razones no deberían en todo caso hacer olvidar que ser varón significaría un elemento a considerar a la hora de establecer parámetros de priorización en las listas de espera endoscópicas. Otros estudios y las guías más recientes de manejo de la ERGE avalan esta información en referencia al sexo [78] [347]. Un análisis va incluso más allá y afirma que las mujeres con ERGE clínica tienen menos riesgo de esófago de Barrett que los varones sin ERGE clínica [61]. A destacar que hace años se describió que en los varones la secreción ácida aumenta con la edad [382]. Otros motivos podrían ser genéticos y/o epidemiológicos.

La información derivada de dicho análisis multivariante también apoyaría las recomendaciones de las guías sobre la no necesidad de endoscopia en pacientes con ERGE sin SA [22] [78] [333], al encontrarse menos hallazgos relevantes cuando ocurren estas dos situaciones respecto al resto de enfermos remitidos para endoscopia. El menor riesgo de lesiones importantes cuando existe ERGE clínica se constituye como variable independiente y sería un dato a investigar y tener en cuenta en todos y cada uno de los enfermos remitidos para endoscopia. Sin embargo, la realización de una endoscopia no debería quedar completamente anulada en los enfermos con ERGE sin SA sino en espera de la evolución clínica de estos pacientes, debido al no desdeñable número de diagnósticos relevantes que pueden llegar a presentar (especialmente en varones). La ausencia de respuesta a un ciclo corto de IBPs sería el principal punto de inflexión que determinaría la solicitud de la endoscopia al constituirse este dato como SA en el seguimiento tutorizado del caso. Aunque no ha sido el objeto principal de nuestro estudio, no podemos recomendar un manejo basado únicamente en abordajes diferentes a la realización de la endoscopia en enfermos con sintomatología dispéptica sin SA, aunque no cerramos la posibilidad de valorar otros elementos, principalmente el estado frente al *H. pylori* [218]. En todo caso estos pacientes deberían tener preferencia en las listas de espera frente a aquellos con ERGE típica sin SA a la hora de realizarse la endoscopia.

El hecho de presentar algún SA incrementa notablemente el RR para presentar un hallazgo relevante, en pacientes con ERGE y aún más en aquellos sin ella. Por lo tanto, y de acuerdo con la mayoría de las guías actuales, la existencia de SA debe ser el principal punto a descartar en la anamnesis a la hora de valorar la necesidad de una endoscopia alta y su priorización.

En base a esto, nuestro trabajo aporta base científica a las recomendaciones formuladas en las guías que ellas mismas consideran como con un grado de evidencia baja [22] [218] y clasifica a los enfermos remitidos para endoscopia de una manera fácil en categorías con diferentes riesgos a la hora de presentar hallazgos relevantes. La búsqueda de SA y de clínica típica de ERGE (dos datos que se recogen rápida y fácilmente) sería pues la

información clave a identificar ante todo paciente que padezca clínica del tracto superior.

A raíz de nuestros resultados parece que un sistema sencillo de gradación de riesgo, basado en la inclusión de cada enfermo que acude a la consulta por síntomas digestivos altos dentro de los cuatro grupos propuestos, sería válido para organizar y priorizar un sistema de gestión de citas de endoscopia digestiva alta. De este modo, la endoscopia más preferente se reservaría a aquellos pacientes con SA sin ERGE (Grupo IV), seguidos de los casos con ERGE y SA (Grupo II) y, en tercer lugar, de los dispépticos sin SA (Grupo III). Las endoscopias que a priori podrían diferirse serían las de los enfermos con ERGE sin SA (Grupo I), aconsejándose en esta situación un tratamiento empírico y petición de endoscopia si no hubiese mejoría, priorizando en los varones; estudios recientes indican que estos enfermos con ERGE típica sin SA tratados tendrían menos hallazgos graves que los no tratados incluso aunque no hayan mejorado de su clínica con IBPs [383].

La edad como dato aislado (para un punto de corte de 50 años) no debería ser un parámetro que haga decantar al clínico hacia el manejo basado en técnicas diagnósticas a raíz de la información del análisis multivariante. Esta afirmación coincide con algunos autores [68], aunque discrepa con lo aportado por otros [17]; a destacar que estos últimos sólo se han limitado a referir los hallazgos esofágicos y no han valorado la posibilidad de presencia o no de lesiones en otros tramos, aún en enfermos con clínica exclusiva de ERGE. Las guías más recientes reconocen que la falta de datos en este sentido las impide hacer recomendaciones categóricas en relación a la edad [78]. Nuestros resultados indican que la edad no parece intervenir en la probabilidad de hallazgos relevantes como variable independiente; sin embargo, podría ser un factor a tener en cuenta ya que en el análisis univariante encontramos mayor porcentaje de hallazgos relevantes en los > de 50 años, especialmente en pacientes con SA, aunque también en los dispépticos sin SA. No ocurrió así en los casos con ERGE sin SA, donde la probabilidad de lesiones importantes no aumenta con la edad. Los enfermos menores de 50 años con ERGE y SA tendrían una probabilidad de enfermedad grave equiparable a los dispépticos sin SA; esta aserveración se haría ya inaceptable al superar el límite de los 50 años, donde la endoscopia sería de

obligada solicitud en todos los casos en los que haya algún SA, exista o no ERGE clínica. En este sentido concluimos por tanto que los SA en conjunto en personas jóvenes con ERGE no tienen tanto valor predictivo de hallazgo relevante como en los mayores, por lo que en algunos de estos enfermos menores de 50 años podría ser razonable incluso el abordaje inicial con un tratamiento empírico con IBPs, con vigilancia estrecha de su evolución y realización temprana de endoscopia si no hay mejoría evidente. Esta recomendación tendría más sentido en las mujeres debido a su claro menor riesgo de patología grave respecto a los varones y cuando no existan FR. La edad > a 50 años implicaría acelerar la endoscopia cuando haya SA.

Dentro de los casos con SA cobraría especial relevancia a la hora de priorizar la endoscopia la unión de disfagia con sospecha de neoplasia, principalmente por su capacidad discriminativa para las neoplasias.

Aunque tener genéricamente algún FR no condicionaría una mayor presencia de patología grave (salvo que confluyan dos o más de ellos en pacientes sin ERGE), para un modelo multivariante de predicción que separe dichos FR según su tipo encontramos que el enoismo y, sobre todo, haber requerido una cirugía digestiva alta previa, implicaron predisposición a padecer hallazgos relevantes. Serían por lo tanto estos FR los que podrían condicionar la priorización de la endoscopia en general y también en los enfermos con ERGE clínica (si bien en este grupo es menos probable encontrar lesiones graves). Ante estos dos FR el manejo empírico debería limitarse y optar por realizar una endoscopia desde el inicio, especialmente si ambos concurren. Se constituirían como elementos independientes de priorización en cualquier caso. La obesidad, aunque predispone a padecer hernia de hiato, no parece asociarse con la existencia de lesiones graves por reflujo ni otras patologías severas en nuestros pacientes (incluso sorprendentemente sería un posible factor protector en el subgrupo de enfermos con ERGE clínica, aunque sin alcanzar la significación). Contrariamente a nuestros datos, algunas guías de manejo de la ERGE dan valor al aumento del IMC como FR para lesiones relevantes [64], si bien parece que sería para puntos de corte en dicho IMC mucho más altos que el que hemos analizado [120]. En este sentido, otros autores señalan más bien la posible importancia de la distribución de la grasa corporal a la hora de presentar lesiones graves, refiriéndose únicamente al

esófago [121]. El IMC en las patologías graves también puede variar según el momento evolutivo.

Somos conscientes de una serie de limitaciones que ofrece nuestro estudio, como pueden ser la dificultad de caracterización y subjetividad que presenta la propia definición de la ERGE y la de algunos SA, el solapamiento de la ERGE con otras patologías (que se ha intentado minimizar con una detallada anamnesis), el sesgo de selección al estudiar sólo a los enfermos remitidos para endoscopia, el hecho de haber recogido los resultados endoscópicos en un único momento puntual en la evolución de un proceso crónico y cambiante como es la ERGE y el no haber establecido un grupo control de enfermos en los que se hubiera optado por no realizar endoscopia en el momento solicitado por su médico y a los que se hubiera seguido en el tiempo para analizar la aparición o no de lesiones tras un manejo empírico. Creemos que estas limitaciones surgen en el fondo de la propia concepción de nuestro trabajo como un análisis de la práctica habitual y no meramente teórico. Sin embargo hemos tratado de fijar de manera prospectiva, no interventiva y con la mayor exactitud posible una relación clínico-endoscópica; es a partir de esta perspectiva desde la que pensamos que podemos aportar una información real y veraz que ayude a mejorar el manejo diario de los enfermos con clínica esófago-gastro-duodenal, lejos de otras comunicaciones basadas en ensayos clínicos o escenarios ideales que no se ajustan al trabajo diario de la mayoría de los médicos que se enfrentan a la sintomatología digestiva alta en general y a la ERGE en particular.

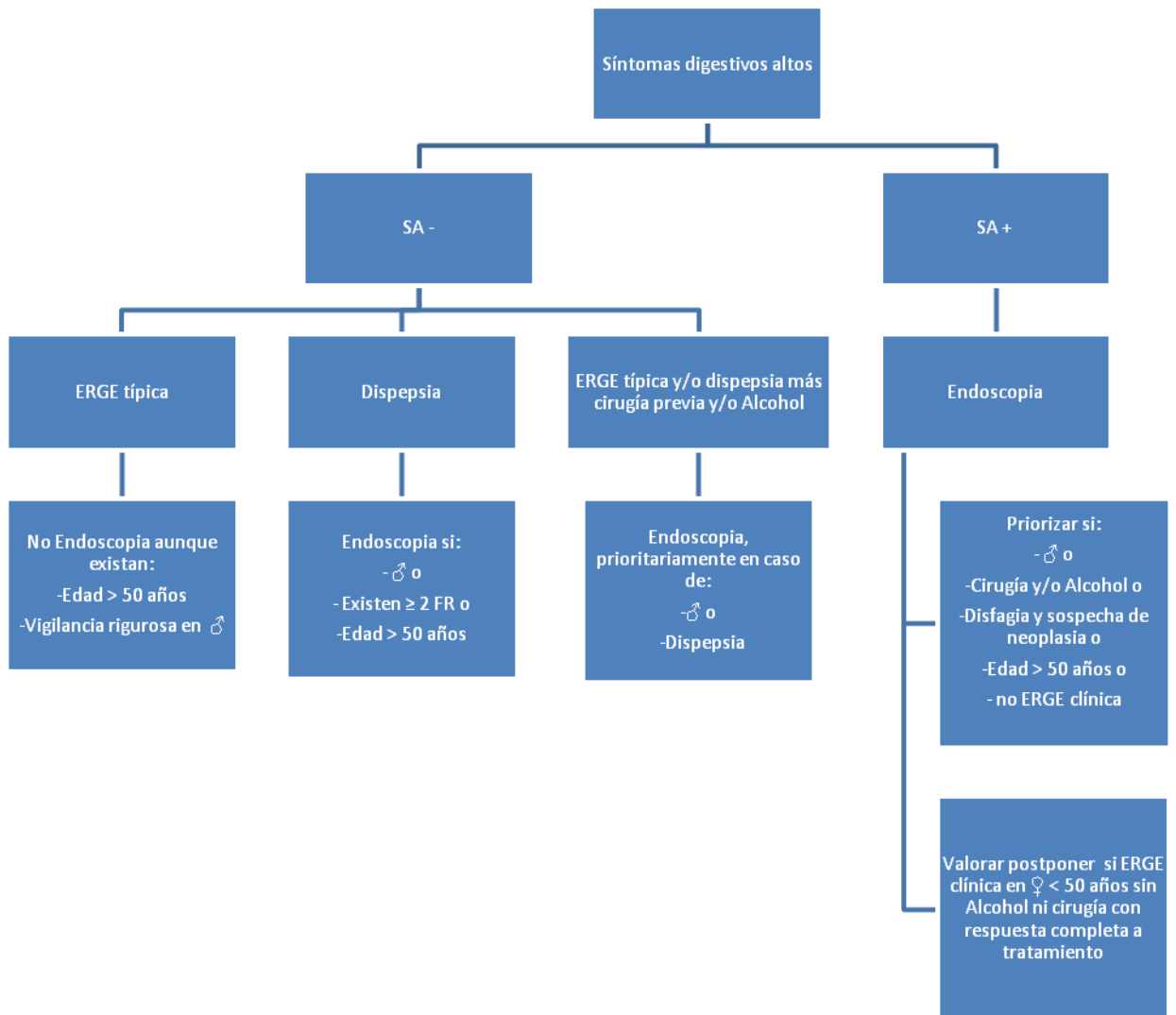
La confirmación y mejoría de los algoritmos y vías de actuación debe partir de la práctica clínica [384], tener en cuenta las características específicas de cada población [194], y no caer en un exceso de información poco aplicable [340], por lo que nuestro estudio se ha realizado en las condiciones de asistencia habitual de nuestro medio.

Aún teniendo en cuenta la reducción de incertidumbre que nuestros resultados aportan, siempre existirá un margen de duda que hace que la decisión sobre si estudiar o no con endoscopia frente a otras opciones de manejo inicial tenga rasgos de subjetividad difíciles de vencer. Además, es admitido que los pacientes esperan mayoritariamente que se les indique esta

prueba al acudir al médico, para el que es más fácil hacerlo que explicar los motivos de su no realización [78]. En todo caso, creemos que nuestro intento de hacer lo más eficiente posible el uso de la endoscopia basado en una sencilla caracterización de los de casos ayudará a disminuir la presión sobre las Unidades de Endoscopia, optimizando el empleo de recursos mediante la creación de un equilibrio razonable a la hora de realizar pruebas diagnósticas y, en definitiva, mejorando la asistencia global integrada frente a la clínica del tracto superior, la más frecuente del Aparato Digestivo. La información aportada por nuestro estudio podría ser además la base para la elaboración de un volante estructurado de petición de endoscopia que sería susceptible de un análisis posterior rápido y objetivo en las Unidades de Endoscopia con vistas a la priorización, y del que proponemos un modelo (Anexo 3).

A partir de estas premisas, y derivado de los resultados obtenidos y su interpretación, cabría realizar un algoritmo de manejo de la clínica esófago-gastro-duodenal en general y de la ERGE en particular en nuestro medio, apoyándonos en el establecido para la ERGE por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y la Sociedad Cochrane [22] (Anexo 4).

-Propuesta de manejo de sintomatología digestiva alta:



-SA: síntomas de alarma; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; FR: factores de riesgo; ♂: sexo masculino; ♀: sexo femenino.

-Si no respuesta a tratamiento empírico, considerar con síntoma de alarma positivo.

6. CONCLUSIONES

1. La endoscopia sigue siendo una prueba fundamental en el arsenal diagnóstico de la patología del tracto digestivo superior ya que en un 48,8 % de las veces detectó lesiones relevantes, con un 3,7 % de tumores.
2. Un 23,8 % de las solicitudes de endoscopia analizadas fueron de pacientes con ERGE sin síntomas de alarma, situación que se considera no indicada según las recomendaciones de las guías.
3. La baja sensibilidad de la endoscopia para la ERGE condiciona a esta exploración para su detección, por lo que la clínica se constituye como el elemento diagnóstico fundamental en la práctica habitual. La especificidad y el valor predictivo negativo que hemos encontrado para la clínica típica de ERGE permitirían descartar razonablemente la afectación esofágica por reflujo cuando no hay pirosis y/o regurgitación.
4. Factores de riesgo como tabaco, alcohol, obesidad, cirugía previa, fármacos relajantes cardiales, anticoagulantes o enteroerosivos no condicionan mayor existencia de ERGE clínica, por lo que posibles actuaciones sobre estos aspectos probablemente tendrán dudosos efectos en esta enfermedad.
5. La detección endoscópica de hernia de hiato o enfermedad duodenal péptica se asocia con un mayor riesgo de presentar ERGE.
6. La mitad de los pacientes con ERGE remitidos para endoscopia ya estaban tratados. El empleo de inhibidores de la bomba de protones no parece interferir en la relevancia del diagnóstico endoscópico, por lo que no se recomienda su retirada previa a la exploración.
7. Nuestros datos confirman la recomendación general sobre la necesidad de la endoscopia ante la presencia de síntomas de alarma; esto es así en enfermos con ERGE clínica y, más especialmente, en el resto de los pacientes. Los síntomas de alarma en la ERGE son sensibles para predecir que las posibles lesiones relevantes se situarán en el esófago.

8. Todavía permanecen dudas acerca de si existe algún subgrupo de pacientes con ERGE sin síntomas de alarma en los que se debería ofrecer estudio endoscópico. En el caso de dispepsia sin síntomas de alarma también existen dudas, si bien la probabilidad de hallazgos relevantes es mayor que en los que padecen ERGE y la endoscopia debería priorizarse frente a éstos.
9. De manera general, la escala de gradación de riesgo para presentar hallazgos relevantes en el tracto digestivo superior sería, de menor a mayor: ERGE sin síntomas de alarma, dispepsia sin síntomas de alarma y enfermos con síntomas de alarma (sobre todo aquellos sin ERGE clínica).
10. En enfermos sin síntomas de alarma, el principal elemento de decisión a la hora de indicar una endoscopia como abordaje inicial vendría dado por el tipo de síndrome clínico y los datos epidemiológicos. El consumo de alcohol y la cirugía previa sobre el tracto digestivo superior serían los dos únicos factores de riesgo específicos a identificar para priorizar la endoscopia.
11. Proponemos el manejo empírico en enfermos con ERGE sin síntomas de alarma cualquiera que sea su sexo y edad, aunque con control clínico especialmente riguroso en los varones. En los pacientes dispépticos sin síntomas de alarma se debería ofrecer endoscopia a los varones y a las mujeres mayores de 50 años o con dos o más factores de riesgo. En mujeres dispépticas sin factores de riesgo y con edad inferior a los 50 años sería razonable no realizar la endoscopia y optar por tratamiento farmacológico. En aquellos casos en los que no existiera respuesta, debería indicarse endoscopia con mayor prontitud que si se tratara de una paciente con ERGE.
12. Estaría indicada una mayor priorización de la endoscopia en pacientes con síntomas de alarma cuando además exista alguna de las siguientes situaciones:
 - a. Sexo masculino.
 - b. Cirugía previa y/o alcohol.
 - c. Si el síntoma de alarma es disfagia asociada a sospecha de neoplasia.
 - d. Edad superior a 50 años.

e. Ausencia de clínica de ERGE.

Se podría plantear la posibilidad de postponer la endoscopia ante mujeres con ERGE menores de 50 años sin factores de riesgo que respondieran a tratamiento empírico, aún en presencia de SA.

CONCLUSIÓN FINAL

La división de los enfermos con sintomatología digestiva alta según la existencia o no de síntomas de alarma, determinados factores de riesgo y la delimitación de aquellos que padezcan ERGE parece ser de utilidad para conocer el riesgo de existencia de lesiones relevantes en el tracto digestivo superior. Así, nuestro estudio nos ha conducido a proponer un algoritmo para la priorización de las indicaciones de la esófago-gastro-duodenoscopia, lo que podría ser útil para optimizar y racionalizar el funcionamiento de las Unidades de Endoscopia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic International Gastrointestinal Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Suppl): 20-28.
2. Heading RC. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 Suppl: 3-8.
3. Jones R, Galniche JP. Review: what do we mean by gastroesophageal reflux disease? –definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 (Suppl 1): 2-10.
4. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
5. Díaz-Rubio M. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. En: *Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico*. Biblioteca básica de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Arán ediciones SL. Madrid, 2007.
6. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Kock KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl 2): 1137-1142.
7. Talley NJ, Vakil N, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
8. Vakil N. Dyspepsia and GERD. Breaking the rules. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1489-1490.
9. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, Van Zanten SJ. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment propt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481-91.
10. Tack J, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence and symptomatic impact of non-erosive reflux disease in functional dyspepsia. *Gut* 2005; 54: 1370-6.

11. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic GORD. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-29.
12. De Vault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
13. Stanghellini V, Cogliandro R, Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Corianldesi R. How relevant is symptom evaluation in NERG?. *Digestion* 2008, 78 (Suppl 1): 11-16.
14. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. Doyma SL. Barcelona, marzo 2007.*
15. Glise H. Quality of life and cost of therapy in reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 210: 38-42.
16. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333 (17): 1106-10.
17. Rey E, Ponce J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: *Enfermedades relacionadas con el ácido. Epidemiología, impacto socio-sanitario y estrategia para optimizar el abordaje clínico. Ed Grupo Acción Médica. Madrid, 2009.*
18. Lauritsen K, Junghard O, Eklind S et al. The effect of esomeprazole on healing, reflux symptoms and quality of life in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 2002; 122 (Supl 1): A 200.
19. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2). S1-S16.
20. Armstrong D, Barkun AN, Chiba N et al. Initial management strategies for reflux predominant uninvestigated dyspepsia in primary care practice: the CADET-HR study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S3.

21. Rey E, Zapardiel J, Muñoz M, Sobreviola E. Is the reporting of troublesome symptoms reflected characteristics of the disease or the patient?. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: S14.
22. Marzo M, Carrillo R, Mascort JJ, Alonso P, Mearin F, Ponce J, Ferrández J, Fernández M, Martínez G, Sáez M, Bonfill X, Piqué JM y el grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con ERGE. Guía clínica. Actualización 2008; *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (6): 431-64.
23. Caballero AM. Epidemiología e historia natural de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: *Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Biblio teca básica de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. Arán Ediciones SL. Madrid, 2007.
24. Schleisenger PK, Danahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24 hr intraesophageal PH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985; 89: 797-804.
25. Heading RC. Review article: Diagnosis and clinical investigation in gastroesophageal reflux disease: An European view. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Supl 8): 9-13.
26. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johanson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60
27. Loof L, Gotell P, Elfberg B. The incidence of reflux oesophagitis. A study of endoscopy reports from a defined catchment area in Sweden. *Scan J Gastroenterol* 1993; 28: 113-18.
28. Rey E, Álvarez A, Rodríguez F, Moreno C, Almansa C, Díaz M. Onset and disappearance rates of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life. *Rev Esp* 2009; 101(7):477-482.
29. Alonso PA. PPI test and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Rev Esp Enferm Digest* 2002; 94: 88-92.
30. Moayyedi P, Axon AT. Gastroesophageal reflux disease: the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 1): 11-9.
31. Delaney BC. Review article: Prevalence and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Supl 8): 2-4.

32. Díaz-Rubio M, Moreno C, Rey E, Locke GR, Rodríguez Artalejo F. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 95-105.
33. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 175-83.
34. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Jan; 5 (1): 17-26. Epub 2006 Dec 4.
35. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, Kovacs TO, Huang B, Pencyls JL. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized controlled trial in erosive esophagitis patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3089-3098.
36. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129 (6): 1825-31.
37. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic GORD. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S2-7.
38. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaing healed erosive esophagitis and for controlling GORD symptoms: a randomized double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 27-34.
39. Calvet X, Bujanda L, Ponce M, Gallach M, Salvador P, Ojembarrena E et al. Epidemiological characteristics of Barrett's esophagus in Spain. *Gastroenterology* 2008; 134 (4): A439.
40. 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; 119: 1439-46.
41. Caballero AM. Curso de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Patogenia y fisiopatología. CD. SoftMed. Janssen-Cilag; 2003.
42. Chey W. Endoscopy negative reflux disease: concepts and clinical practice. *Am J Med* 2004; 6: 117 (Suppl 5): 36S-43S.

43. Sonnenber A. The diagnostic pursuit of gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2): 298-302.
44. Weinberg DS, Kadish SL. The diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 1996; 80 (2): 411-29.
45. Vaquero JV, Ponce J, Vegazo O, Palacios A, Sofos S, Zapardiel J, Piqué JM. Grupo del estudio IBERGE. ERGE en España: prevalencia, factores de riesgo asociados y calidad de vida. Comunicación al VII Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 2004.
46. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-7.
47. Avidan B, Sonnenberg A, Schenell TG, Sontag SJ. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2001; 56(1): 41-6.
48. Mohammed I, Nightingale P, Trudgill NJ. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (7): 821-7.
49. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67-70.
50. Nebel OT, Forbes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-56.
51. Locke GR, Talley NJ, Fet SL, Zinsmeister AR, Preston LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
52. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Johola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6-9.

53. 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; 18: 1367-72.
54. Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 20: 751-60.
55. Johnson DA, Fennert MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660-4.
56. Richter JE. Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 1): 70-80.
57. Garrido A, Guerrero IJ, Lope JA, Perianes C. Características clínicas y progresión endoscópica de la ERGE. *Rev Esp Enf Digest* 2003; 95 (10): 707-11.
58. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 102: 51 (Supl 1): 24-9.
59. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
60. Shaheen NJ, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326: 264-73.
61. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age and sex specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71 (1): 21-26.
62. Blustein PK, Beck PL, Meddings JB et al. The utility of endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2508-12.
63. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 76 (6): 1087-94.
64. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA et al; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy

- in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastroint Endoc* 2006; 63: 570-80.
65. 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; 53 (Suppl IV): iv1-iv24.
 66. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 75 (6): 1127-31.
 67. 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; 162 (Suppl 12): S3-S23.
 68. National Guidelines Research and Development Unit. *Dyspepsia: managing adults in primary care*. London: National Guidelines Research and Development Unit; 2004.
 69. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical launch of the SIGN Dyspepsia guideline. March 18, 2003.
 70. De Vault KR, Castell DO and the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999 (6); 94: 1434-42.
 71. Cortés L, Mostacero S, Ducons JA. Indicaciones de la endoscopia digestiva alta. *Medicine* 2008; 10 (2): 117-8.
 72. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 46-8.
 73. Cho YS, Choi MG, Jeang JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. Prevalence and clinical spectrum of GORD: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (4): 747-53.
 74. Kahrilas PJ, Pandolfino J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, incluida la metaplasia de Barrett. En: Sleisenger and Fordtran, editores. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 7ª edición. Madrid: Ed Panamericana. Buenos Aires, 2004. p 640-65.

75. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 7-13.
76. Alcedo J, Marín M, Mearín F. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. En: Problemas comunes en la práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología*. Jarpyo editores SA. Madrid, 2012 (segunda edición).
77. Switzer-Taylor V. Barrett's esophagus: a retrospective analysis of 13 years surveillance. *J. Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (9): 1362-7.
78. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper Endoscopy for Gastroesophageal Reflux Disease: Best Practice Advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 (11) : 808-16.
79. Ruiz de Leon A, Sevilla C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Biblioteca básica de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Ediciones Arán SL. Madrid, 2007.
80. Kaul B, Petersen H, Myrvold HE. Hiatus hernia in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 31-34.
81. Berstad A, Weberg R, Froyshov LI, Hoel B, Hauer JM. Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis. A prospective study of coincidence using endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 55-8.
82. Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 9^a edition. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2010: 705-26.
83. Breen KJ, Whelan G. The diagnosis of reflux oesophagitis: an evaluation of five investigative procedures. *Aust NZ J Surg* 1978; 48: 156-61.
84. Kaul B, Petersen H, Grette K, Erichsen H, Myrvold HE. Scintigraphy, PH measurement and radiography in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 289- 94.

85. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastroesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (5): 681-9.
86. Smout AJ, Geus WP, Mulder PGH, Stockbrugger RW, Lamers CB. GORD in the Netherlands. Results of a multicentre PH study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 21: 55-8.
87. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-9.
88. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57 (8): 1056-64.
89. Garrigues V, Pons V. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett. En: Ponce J, ed. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*, 3ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2011; 19-29.
90. Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga T, Oshitani N et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 807-11.
91. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106: 642-9.
92. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367 (9528): 2086-100.
93. Enfermedades acidopépticas del esófago. En *Digestive Diseases Self-Education Program IV (Ed Esp)*. Medical Trends SL. Barcelona, 2005.
94. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 306-9.
95. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2013; 77 (3): 328-33.
96. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Gastro-oesophageal reflux symptoms and

- the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants?. *Gut* 2010; 59 (1): 31-8.
97. Kapadia SC, Kindelall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on GOR measured by 24 h ambulatory esophageal PH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1785-90.
 98. Kahrilas PJ. Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1992; 10: 61-71.
 99. Muller-Lissner SA. Bile reflux is increased in cigarette smokers. *Gastroenterology* 1986; 90: 1205-9.
 100. Chari ST, Teyssen S, Inger MV. Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut* 1993; 34: 843-7.
 101. Keshavarzian A, Polepalle SC, Iber FL, Durkin MG. Esophageal motor disorder in alcoholics: Results of alcoholism or withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 561-7.
 102. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3375-82.
 103. Bor S, Bor-Caymaz C, Tobey NA, Abdunour S, Orlando RC. Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 290-300.
 104. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC ; Australian Cancer Study Alcohol consumption and the risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009 ; 136 (4) : 1215-24.
 105. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2840-4.
 106. El-Serag HB. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 2008 Mar; 57 (3): 281-4.
 107. Lindt T, Havelund T, Carlsson R et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974-9.
 108. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastroesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47: 26-9.

109. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211.
110. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. La obesidad incrementa la exposición al ácido esofágico. *Gut (Ed Esp)* 2007; 1 (4): 181-86.
111. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004; 126: 1692-9.
112. Ortiz V, Ponced M, Fernández A, Martínez B, Ponce JL, Garrigues V et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 696-700.
113. Crowell MD, Bradley A, Hansel S, Dionisio P, Kim HJ, Decker GA, DiBaise JK, Sharma VK. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 553-9.
114. Breckan RK, Paulssen EJ, Asfeldt AM, Mortensen L, Straume B, Florholmen J. The impact of body mass index and *Helicobacter pylori* infection on gastro-oesophageal reflux symptoms: a population-based study in Northern Norway. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (9): 1060-6.
115. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Obesidad abdominal, raza y síntomas de reflujo gastroesofágico. *Gut (Ed Esp)* 2007; 1 (4): 187-93.
116. Zagari R.M, Fuccio L, Wallander M.A, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand B. Y, Winchester C.C, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57 (10): 1354-9.
117. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux disease in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-8.
118. Ruhl CE, Everthart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: The NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 424-35.

119. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Fostger GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008 Aug; 103 (8): 2111-22.
120. Whitemen DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC, for the Australian Cancer Study. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 173-80.
121. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi M et al AGA medical position statement: management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-91.
122. Ontario Programme for optimal therapeutic. Ontario Guideline for peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux. June, 2000. (<http://www.opot.org/guidelines/pudgr.pdf>).
123. Kitchin L, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for Gord. *Arch Intern Med* 1991; 151: 448-54.
124. Arguelles F, García JM, Herrerías JM. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Medicine* 2008; 10 (1): 1-11.
125. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin Norht Am* 2008 Dec; 37 (4): 827-43 vii.
126. Ponce J, Rodríguez E, Ponce M, Garrigues V, Zapardiel J. Management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Spain. Preceptions and results from an observational study 2009. Ref Type: personal communication.
127. Bujanda L, Cosme A, Muro N, Gutierrez MA. Influencia del estilo de vida en la ERGE. *Med Clin* 2007; 128 (14): 550-4.
128. Buri L, Bersani G, Hassan C, Anti M, Bianco MA, Cipolletta L, Di Giulio E, Di Matteo G, Familiari L, Ficano L, Loriga P, Moroni S, Pietropaolo V, Zambelli A, Grossi E, Intraligi M, Tessari F, Buscema M, The SIED Appropriateness Working Group. How to predict aa high rate of inappropriateness for upper endoscopy in an endoscopic centre?. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 624-8.
129. Fein Al, Peters JH, Chandrasoma P, Ireland AP, oberg S, Ritter MP et al. Duodeno esophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma with exogenous carcinogen. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 260-8.

130. Emerenziani S, Sifrim D. New developments in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 4: 450-3.
131. Piqué JM. Avances y controversias en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido. *Gastroenterol y Hepatol* 2008; 31.
132. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer. Analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001; 49 (3): 335-40.
133. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Burman CF et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease. Results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (8): 1431-42.
134. Vigneri S, Termini R, Savarino V, Pace F. Review article: is *Helicobacter pylori* status relevant in the management of gastroesophageal reflux disease?. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl 3): 31-42.
135. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Parsonnet J. Infection by *Helicobacter pylori* and risk of oesophagus of Barrett. *Gut* 2008; 57: 727-733.
136. Feldman M. Gastric secretion. Chapter 47. In: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, Sleissenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 8th edition. Saunders Elsevier 2006.
137. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familiar clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (5): 1172-8.
138. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G, Mearín F, Mascort JJ, Piqué JM, Sáez M. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con ERGE. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (2): 85-110.
139. Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2905-14.

140. Carlsson R, Holloway H. Endoscopy-negative reflux disease. *Balliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 827-37.
141. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich SN, Malfertheiner P. Los datos del seguimiento prospectivo del estudio proGERD sugieren que la ERGE no es una enfermedad formada por categorías. *Am J Gastroenterol (ed Esp)* 2007; 4: 29-34.
142. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Vijakka M, Keyrilainen O. Natural course of GORD: 17-24 years of follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37-41.
143. Rai AM, Orlando RC. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 351-9.
144. Corder AP, Jones RH, Sadler GH et al. Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice. *Brit J Clin Pract* 1996; 50: 245-8.
145. El-Serag HB, Sonneberg A. Association between different forms of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1997; 41: 594-9.
146. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T 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; 40: 275-85.
147. Haag S, Andrews JM, Gapasin JD, Keller A, Holtmann G.A. 13-Nation Population Survey of Upper Gastrointestinal Symptoms: Age and Gender. *Gastroenterology* 2009; 134 (4): Suppl I, A-148.
148. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010; 123 (7): 583-92.
149. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335 (8683): 205-8.
150. Mercé L, Del Castillo JM, Orive VM. Pirosis. En *De Los Signos y Síntomas al Diagnóstico y Tratamiento en Patología Digestiva*. Sociedad Española de Patología Digestiva. Vázquez-Iglesias JL, Díaz-Rubio M, Herrerías JM eds. 2003.
151. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Guía de práctica clínica*. Barcelona: Asociación Española de

- Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1.
152. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-esophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1515-20.
 153. Flynn CA. The evaluation and treatment of adults with gastroesophageal reflux disease. *J Fam Prac* 2001; 50 (1): 57-63.
 154. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (4): 809-30.
 155. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux esophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996; 38: 481-6.
 156. Ben Rejeb M, Bouché O, Zeitoun P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 3880 cases of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 733-6.
 157. Kuo WH, Kalloo AN. Reflux strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8 (2): 273-81.
 158. Shaheen NJ, Ransohoff D. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. *JAMA*, 2002; 287 (15): 1972-81.
 159. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-1895.
 160. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Honingworth R, Hunt RH, Kahrilas PJ et al. Canadian consensus conference on the management of GORD in adults. Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (1): 15-35.
 161. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1569-91.
 162. Caygill CPH, Reed PI, Johnson BJ et al. A single centre's 20 years experience of columnar-lined (Barrett's) oesophagus diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1355-8.

163. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119(2): 333-38.
164. Sarr MG, Hamilton SR, Marrone GC, Cameron JL. Barrett's esophagus: its prevalence and association with adenocarcinoma in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1985; 149 (1): 187-9.
165. Lagergren J. Any role for endoscopy screening or surveillance for esophageal adenocarcinoma among persons with GERD?. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 68 (5): 856-8.
166. Barbieri JM, Lyratzopoulos G. Cost-effectiveness of endoscopic screening followed by surveillance for Barrett's esophagus: a review. *Gastroenterology* 2009; 137 (6): 1869-76.
167. Wani S, Falk G, Hall M et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 220-7.
168. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315 (6): 362-71.
169. Enfermedades relacionadas con el ácido. En: *Digestive Diseases Self-Education Program. Versión 5.0, edición en español. Ediciones Medical Trends SL. Barcelona, 2007.*
170. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265 (10): 1287-9.
171. Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14 (4): 507-14.
172. Powell JU, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002; 102 (4): 422-7.
173. Farrow DC, Vaughan TL. Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7 (3): 322-7.
174. Rey E, Moreno Elola-Olaso C, Rodríguez Artalejo F et al. Impact of gastroesophageal reflux symptoms on health resource usage and work absenteeism in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 518-26.

175. Ponce J, Beltrán B, Ponce M, Zapardiel J, Ortiz V, Vegazo O et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of spanish patients: the relevance of the biometric factors and the severity of symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (6): 620-9.
176. Quigley EMM, Hungin APS. Quality of life sigues in GORD. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 1): 41-7.
177. Bloom BS, Jayadevappa R, Wahl P et al. Time trends in cost of caring for people with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 98 (Suppl): S64-S69.
178. Wahlqvist P, Carlsson J, Stalhammar NO et al. Validity of a work productivity and activity impairment questionnaire for patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (WPAI-GERD). Results from a cross-sectional study. *Value Health* 2002; 5: 106-13.
179. Willich SN, Nocon M, Kulig M et al. Cost of disease analysis in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett´s mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 371-6.
180. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2128-38.
181. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Rodríguez-Artalejo F, Díaz-Rubio M. Medical consultation for gastro-oesophageal reflux symptoms: reasons and associated factors. *Digestion* 2004; 70 (3): 173-7.
182. Gisbert JP, Tafalla M, Nuevo J, Zapardiel J. Carga de síntomas y manejo clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en España. *Estudio RANGE. Semergen* 2008; 34 (Suppl 1): 177.
183. Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep and productivity: the SINERGE study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (10): 2858-65.
184. Chiba N. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Evidence based gastroenterology and hepatology. Ed española. Blackwell publishing 2006: 15-56.
185. Herrerías JM, Rodríguez-Tellez M. Diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: *Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Biblioteca básica de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Ediciones Arán SL. Madrid, 2007.*

186. Ferrándiz-Santos J, Alvarez-Duque J Manejo clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *FMC* 2006; 13 (4): 217-29.
187. Ferrus J, Zapardiel J, Sobreviela E. Management of gastroesophageal reflux disease (GERD) in primary care in Spain: SYMPATHY I study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (11): 1269-78.
188. De Vault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2165-73.
189. Kroes RM, Numans ME, Jones RH et al. GORD in primary care. Comparison and evaluation of existing nacional guidelines and development of uniform European Guidelines. *Eur J Gen Pract* 1999; 5: 88-97.
190. Vakil N. Review article: test and treat or treat and test in reflux disease?. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (Suppl 2): 57-9.
191. Dent J, Talley NJ. Overview: initial and long-term management of gastroesophageal reflux disease. *Aliment PHarmacol Ther* 2003; 17 (Suppl 1): 53-7.
192. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wirelund H. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 1998-2004.
193. Velanovich V. Quality of life and severity of symptoms in gastroesophageal reflux disease: a clinical review. *Eur J Surg* 2000; 166: 516-25.
194. Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, HuntR, Hongo M, Ang TL, Holtmann G, Nandurkar S, Lin SR, Wong BC, Chan FK, Rani AA, Bak YT, Sollano J, Ho KY, Manatsathit S. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Jan; 23 (1): 8-22.
195. Ponce J. Estrategia clínica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico típica sin factores de alarma. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (Supl 2): 19-22.
196. Andriulli V, Annese V, Terruzzi V, Grossi E, Minoli G. Appropriateness or prioritization for GI endoscopic procedures?. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63 (7): 1034-5.

197. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastroesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001; 322: 344-47.
198. Moayyedi P, Delaney BC. Medida de los síntomas del RGE: reflexiones de Marrakech. *Am J Gastroenterol (Ed Esp)* 2005; 2: 78-9.
199. Galmiche JP. Treat or investigate?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 Jun; 11 Suppl 1: S11-5.
200. Johnsson F, Roth Y, Damgaard NE, Joelsson B. Cimetidine improves gastroesophageal reflux disease symptoms in patients selected by a validated gastroesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 81-6.
201. Offman JJ, Shaw M, Sadik K et al. Identifying patients with GORD: validation of a practical screening tool. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1863-69.
202. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-24.
203. Shaw M. Diagnostic utility of reflux disease symptom. *Gut* 2004 (supl IV): iv25-iv27.
204. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for GORD. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 539-47.
205. Moreno C, Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz-Rubio M. Adaptation and validation of a GORD questionnaire for use on a Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 745-58.
206. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Can symptoms predict endoscopic findings in GERD?. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 661-70.
207. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298: 30-32.
208. Johannessen T, Petersen H, Kleveland PM, Dybdahl JH, Sandvik AK, Brenna E, Waldum H. The predictive value of history in dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 689-97.

209. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn; the acid test. *Gut* 1989; 30: 1523-5.
210. Galniche JP, Bruley des Varannes S. Symptoms and disease severity in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: (Suppl 201): 62-8.
211. Bytzer P. Assessment of reflux symptom severity: methodological aspects and their attributes. *Gut* 2004; 53 (Supple IV): iv28-iv34.
212. Westbrook JI, McIntosh JH, Duggan JM. Accuracy of provisional diagnoses of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 3 (53): 283-333.
213. Bixquert M. Definición de Montreal de la ERGE. *Gastroenterología Práctica* 2007; 16 (Supl 1): S3-S7.
214. Froehlich F, Repond C, Mullhaupt B et al. Is the diagnostic yield of upper GI endoscopy improved by the use of explicit panel-based appropriateness criteria?. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 333-41.
215. Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: Evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 531-52.
216. Bustamante M, Ferrando MJ, Devesa F, Borghol A. Predicción del diagnóstico endoscópico en el paciente con dispepsia: valor del síntoma predominante de presentación y de la presunción clínica inicial. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23 (2): 66-70.
217. Russo E, Powell N, O'Gallagher K, Mansfield G, Teare JP, Negus RP, Thomas HJ, Orchard T, Jonathan J. Alarm signs in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): Suppl 1: A457.
218. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. 2012.
219. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of gastro esophageal reflux disease: guidelines for clinical application. From the ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999; 49 (6): 834-83.

220. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66 (2): 219-24.
221. Beck LT, Champion MC, Lemire S et al. The second canadian consensus conference on the management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (Suppl B): 7B-20B.
222. Fennerty MB, Castell D, Fendrick AM et al. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. Suggested disease management guidelines. *Arch Intern Med* 1996; 156: 477-84.
223. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Patel RS, Mulcahy HE, Barkun A, Jowell P, Libby E, Schutz S, Nickl NJ, Cotton PB. The yield and the predictors of esophageal pathology when upper endoscopy is used for the initial evaluation of dysphagia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 7 (61): 804-8.
224. Vakil N, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 665-8.
225. Romero J, Gómez M, Herrerías JM, Moreno P, Oltra F. Manejo general y extrahospitalario del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico, la disfagia y el dolor torácico de causa esofágica. *Medicine* 2008; 10 (1): 41-7.
226. Caunedo A, Herrerías JM, Protocolo diagnóstico y terapéutico de la disfagia. *Medicine* 2008; 10 (1): 49-52.
227. Franco-Belge Consensus Conference on Reflux gastro-esophagitis in the adult-diagnosis and treatment. Paris, France, 21-22 January 1999. *Proceedings Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S1-320.
228. Galmiche JP, Stephenson K. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults: An individualized approach. *Dig Dis* 2004; 22: 148-60.
229. Enfermedades relacionadas con el ácido. En: *Digestive Diseases Self-Education Program*. Edición en español. Versión 5.0. Ediciones Medical Trends SL. Barcelona 2008.

230. Oda K, Iwakiri R, Hara M et al. Dysphagia associated with gastroesophageal reflux disease is improved by proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1921-6.
231. Caunedo A, Herrerias JM, Protocolo diagnóstico y terapéutico de la pirosis. *Medicine* 2008; 10 (1): 57-60.
232. Hean C, Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71 (1): 28-34.
233. Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 52-7.
234. Gisbert JP, Santander C, Piqué JM. Tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones ante sospecha de ERGE?. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (2): 128-36.
235. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 15-20.
236. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-12.
237. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sapliner RE et al. Clinical and economic assesment of the omeprazole test in patients with symptoms sugestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161-68.
238. Chey W, Huang B, Jackson RL. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GORD: a double-blind, randomised, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 69-84.
239. Fass R, Shapiro M, Dekel R et al. Systematic review: proton pum inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease –where next?. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
240. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo conrolled study of omeprazole in the treatment of

- patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux. *Gut* 1997; 40: 587-90.
241. Bak YT. Management strategies for gastroesophagela reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3: S49-53.
 242. Talley NJ, Armstrong D, Junghard O, Wiklund I. Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 371-6.
 243. Richter JE. Medical Management of patients with esophageal or supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003; 115: 179S-187S.
 244. El ojo de Markov. Agosto 09, Número 17. Gerancia Regional de Salud. Junta de Castilla y León. <http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm>
 245. Sharma N, Donnellan C, Preston C et al. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials. *Gut* 2004; 53 (Suppl IV): iv 58-iv65.
 246. The American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-91.
 247. Juul-Hansen P, Rydning A, Jacobsen CD, Hansen T. Highdose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastroesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 806-10.
 248. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected GORD. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 354-9.
 249. Numans ME, Lau J, de Wit NJ et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-27.
 250. Llorente B, Galve M, Abreu L. Endoscopia digestiva alta: indicaciones, contraindicaciones y complicaciones. En Abreu L. *Endoscopia diagnóstica y terapéutica*. Ediciones Eurobook 1998.
 251. Ofman JJ, Dorn GH, Fennerty MB, Fass R. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Feb; 16 (2): 261-73.

252. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos Gl. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 395-407.
253. Pace F, Leone A. Gastroesophageal reflux disease management according to contemporary international guidelines: a translational study. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (9): 1160-6.
254. Talley NJ. Yield of endoscopy in dyspepsia and concurrent treatment with proton pump inhibitors: the blind leading the blind?. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 53 (1): 89-91.
255. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin A, Taylor M. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 59-66.
256. Santolaria S, Quintero E. Tratamiento inicial de la ERGE. ¿empírico o guiado por pruebas?. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (Supl 2): 38-45.
257. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM, Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar; 104 (2 Suppl): S27-32.
258. Ponce J. Conclusión. Avances y controversias en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (Supl 2): 31.
259. Vakil N, Malfertheiner P, Salis G, Flook N, Hongo M. An international primary care survey of GERD terminology and guidelines. *Dig Dis* 2008; 26 (3): 231-6. Epub 2008 May 6.
260. Tafalla M, Nuevo J, Zapardiel J, Gisbert J. Estudio de los síntomas relevantes y atención clínica en la enfermedad por reflujo gasroesofágico en atención primaria en España. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (7): 490-7.
261. Ruiz A, Gordillo FJ, Arranz E, Morales LE, Ferrari C. Valoración de la implantación en Atención Primaria de la guía de práctica clínica ERGE. *SEMERGEN* 2008; 34 (9): 439-43.
262. Moennikes H, Schwan T. Pantoprazole treatment reduces Non-GERD symptoms in patients suffering from erosive GERD, functional dyspepsia, and/or irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 134 (4): Suppl I, A-535.

263. Ponce J, Mearin F, Ponce M, Balboa A, Zapardiel J. Perfil sintomático en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes no tratados y en los que persisten los síntomas a pesar del tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (4): 271-9.
264. Savary M, Miller G. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Suiza: Verlag Gassman, 1978; 135-142.
265. Pertejo V. Clasificación endoscópica de la esofagitis: utilidad clínica. *Gastroenterología Práctica* 2001; 10 (1):5-8.
266. Pertejo V, Sala T, Arguello L, Pons V. Clasificación endoscópica de la esofagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (Supl 2): 16-20.
267. Lundell LR, Dent J, Bennett J, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45 (2): 172-80.
268. Wilcox CM, Muñoz-Navas M, Sung JY. Esófago (capítulo 2). En: Atlas de endoscopia gastrointestinal, 2nd ed. Elsevier Doyma SL. Barcelona, 2008.
269. Armstrong D. A critical assessment of the current status of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78; Suppl 1: 46-54. Epub 2008 Oct 2.
270. Sonnenberg A, Amorosi SL, Lacey MJ, Lieberman DA. Patterns of endoscopy in the United States: analysis of data from the Centers for Medicare and Medicaid Services and the National Endoscopic Database. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 489-96.
271. Van Kerkhoven L.A, Van Rijswijck S. J, Van Rossum L. G, Laheij R. J, Witteman E.M, Tan A. C, Jansen J. B. Open-access upper gastrointestinal endoscopy a decade after the introduction of proton pump inhibitors and helicobacter pylori eradication: a shift in endoscopic findings. *Digestion* 2007; 75 (4): 227-31.
272. Jones R, Hungin APS, Philips J, Mills JG. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe. Clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995; 1: 149-54.
273. Ronkainen JA, Aro P, Storskrubb T et al. Prevalence of esophagitis and endoscopy-negative reflux disease in a population: A report from the Kalixanda study. *Gastroenterology* 2002; 122 (4 Supl 1): A-213.

274. Adien SR. Endoscopy negative gastroesophageal reflux disease: the hipersecretive esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 893-902.
275. Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: (Suppl 211): 1-4.
276. Hatlebakk JG, Berstad A. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: what observations corelate with GORD?. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 760-5.
277. Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (4): 585-99.
278. Gomollón F y Sicilia B. ¿Hace falta la endoscopia?¿En qué pacientes y en qué momento?. En Domínguez JE y Sobrino M. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*. Prous Science ed. Barcelona 2003.
279. Ortiz V, Gaspar E, Garriges V, Benlloch S, Pretejo V, Sala T, Ponce J. Valor diagnóstico de los síntomas en pacientes con sospecha de enfermedad del tracto digestivo superior. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (6): 401-7.
280. Rossi A, Bersani G, Ricci G, DeFabritiis G, Pollino V, Suzzi A, Gorini B, Alvisi V. ASGE guidelines for the appropriate use of upper endoscopy: association with endoscopic findings. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56 (5): 714-19.
281. Conference de Consensus. Reflux gastro-aesophagien de lâdulte: diagnostic et traitement. *Chirurgie* 1999; 124: 318-23.
282. Mostacero S, Cortés L, Arroyo MT. Protocolo diagnóstico del ardor epigástrico. *Protocolos de práctica asistencial*. *Medicine* 2008; 10 (2):127-30.
283. Voutilainen M, Mantynen T, Kunnamo I, Juhola M, Mecklin JP, Farkkila M. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasms. *Scand JU Gastroenterol* 2003; 38: 109-13.
284. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55?. *Am J Gastroenterol* 2003; 38: 109-13.
285. Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700-7.

286. Rodrigo L. Manifestaciones clínicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Biblioteca básica de la Sociedad española de patología digestiva. Ediciones Arán SL. Madrid, 2007.
287. Morillas JD, Simon MA. Endoscopia: preparación, prevención y tratamiento de las complicaciones. En: Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas 2nd Ed. Ed SMC SL. Barcelona, 2006.
288. Pascual D, Brú X. Costes de la endoscopia digestiva en un hospital universitario de nivel II. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 25 (5): 279-87.
289. Di Giulio E, Hassan C, Pickhardt PJ, Zullo A, Laghi A, Kim DH, Iafrate F. Costeffectiveness of upper gastrointestinal endoscopy according to the appropriateness of the indication. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (4): 491-8.
290. Rey E. ¿Cuál es la utilidad de la impedanciometría en el diagnóstico del reflujo?. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (10): 709-10.
291. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 52 (6): 831-7.
292. Froehlich F, Burnand B, Pache I, et al. Overuse of upper gastrointestinal endoscopy in a country with open-access endoscopy: a prospective study in primary care. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 13-9.
293. Bersani G, Rossi A, Suzzi A, et al. Comparison between the two systems to evaluate the appropriateness of endoscopy of the upper digestive tract. *Am J, Gastroenterol* 2004; 99: 2128-35.
294. www.epage.ch
295. Bochud M, Gonvers JJ, Vader JP, Dubois RW, Burnand B, Froehlich F. Appropriateness of Gastroscopy: Gastro-esophageal reflux disease. *Endoscopy* 1999; 31 (8): 596-603.
296. Di Giulio E, Hassan C, Marmo R, Zullo A, Annibale B. Appropriateness of the indication for upper endoscopy: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 122-26.
297. Buri L, Bersani G, Hassan C, Anti M, Bianco MA, Cipolletta L, Di Giulio E, Di Matteo G, Familiari L, Ficano L, Loriga P, Moroni S, Pietropaolo V, Zambelli A and the SIED Appropriateness Working

- Group. Appropriateness guidelines and predictive rules to select patients for upper endoscopy: a nationwide, multicenter study on behalf of the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Digestive and Liver Disease* 2009; 41S: S8.
298. Buri L, Hassan C, Bersani G, Anti M, Bianco MA, Cipolletta L, Di Giulio E, Di Matteo G, Familiari L, Ficano L, Loriga P, Moroni S, Pietropaolo V, Zambelli A, Grossi E, Tessari F, Intraligi M, Buscema M. SIED Appropriateness Working Group. Predictive factors of relevant endoscopic findings in elderly patients at upper endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42 S: S162.
299. Buri L, Hassan C, Bersani G, Anti M, Bianco MA, Cipolletta L, Di Giulio E, Di Matteo G, Familiari L, Ficano L, Loriga P, Moroni S, Pietropaolo V, Zambelli A, Grossi E, Tessari F, Intraligi M, Buscema M. SIED Appropriateness Working Group. Predictive rules to select uninvestigated and uncomplicated dyspeptic patients for upper endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42 S: S162.
300. Rey E. Aproximación A. Tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones y después de mantenimiento. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (Supl 2): 23-6.
301. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-9.
302. Talley NJ, Vakil N, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-2337.
303. 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. Edita: SCM, S.L. Barcelona, 2003.
304. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-90.

305. Las enfermedades digestivas en la población española. Estudio de percepción y prevalencia sintomática. Sociedad Española de Patología Digestiva. Ergon ed. Madrid, 2005.
306. Santolaria S, Fernández F. Enteropatía sensible al gluten y dispepsia funcional. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (2): 78-88.
307. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3122-25.
308. Vakil N, Niklasson A, Denison H, Ryden A. Symptom pattern in gastroesophageal reflux disease: Comparison with treatment-naive patients suggests overlapping disease entities in partial responders to proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2012 Suppl 1: S589-90.
309. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
310. Fernández A, Campillo A, Bernal V. Dispepsia funcional y orgánica. Manejo general y extrahospitalario del paciente con dispepsia no investigada. *Medicine* 2008; 10 (2): 101-7.
311. Froehlich F, Bochud M, Gonvers JJ, Dubois RW, Vader JP, Wietlisbach V, Burnad B. Appropriateness of gastroscopy: dyspepsia. *Endoscopy* 1999; 31 (8): 579-95.
312. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (Supl 1): 12-25.
313. Van Kerkhoven LAS, van Rossum LGM, van Oijen MGH, Tan ACITL, Laheij RJF, Jansen JBMJ. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006; 38: 879-85.
314. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
315. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE and the Rome II Multinational Working Teams, ed. The functional gastrointestinal disorders. In: *Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: a Multinational Consensus*, 2nd ed. Degon: McLean, Virginia, 2000.

316. Lucendo AJ. Esofagitis eosinofílica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 590-97.
317. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 1994; 106: 509-32.
318. Montoro MA, Bueno C. Esofagitis infecciosas. En: Montoro MA. Problemas comunes en la práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología*. Jarpyo editores SA, Madrid, 2006.
319. Martín de Argila C, Boixeda D. Trastornos motores del esófago (capítulo 12). En: Montoro MA. Problemas comunes en la práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología*. Jarpyo editores SA, Madrid, 2006.
320. Galimiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout JPM. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1459-65.
321. Dickman R, Fass R. Dolor torácico no cardíaco. En: Acid Related Diseases. Self-Study Program, segunda edición. Medical Trends ed. Barcelona, 2007.
322. Alvarez MA, Villagrana M, Casamitjana JF, Perelló E. Enfermedad por reflujo gastro-esofágico y sus manifestaciones otorrinolaringológicas. *Euromedicine, Ediciones médicas SL*. Badalona, 2003.
323. Cohen H, Tomasso G, Cafferata ML, Zapata C, Sharma P, Armstrong D, Moraes-Filho JP, Blasco C, Corti R, Estape G, Luna LL, Ortuño R, Sakai P, Salis G, Taullard D, Trakal E, Valdovinos M, Vergara M, González O. Consenso latinoamericano sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico : una actualización sobre la terapia. *Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 33 (2) : 135-147.
324. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S31-S39.
325. Carlsson R, Galimiche JP, Dent J et al. Prognostic factors influencing relapse of esophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 473-82.

326. Farup PG, Weberg R, Berstad A et al. Low-dose antiacids versus 400 mg cimetidine twice daily for reflux oesophagitis. A comparative, placebo-controlled, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 315-20.
327. Wilhelmsen I, Hatlebakk JG, Olafsson S, Berstad A. On demand therapy of reflux oesophagitis: a study of symptoms, patient satisfaction and quality of life. *Gastroenterology* 1998; 114: A 331.
328. Piqué JM, Freston JW. Acid-related diseases. Self study program 2^a ed. Medical Trends, SL. Barcelona, 2007.
329. Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastrooesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-1810.
330. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
331. De Vault KR. Review. Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 1): 33-9.
332. Moss SF, Armstrong D, Arnold R et al. Gastroesophageal reflux disease 2003 –a consensus on the way ahead. *Digestion* 2003; 67: 111-7.
333. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1392-1413.
334. McColl KE, Guillen D. Prediction of malignant potential in reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (5): 1019-20.
335. Castel I, Pérez JJ. Endoscopia digestiva alta diagnóstica. En: *Exploraciones complementarias en Aparato Digestivo*. Grupo Acción Médica Ed. Madrid, 2006.
336. Ponce J. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Actualizaciones El Médico. Sanidad y Ediciones SL. Madrid 2007.
337. Vader JP, Froehlich F, Dubois RW, Beglinger C, Wietlisbach V, Pittet V, Ebel N, Gonvers JJ, Burnand B. The European Panel on the

- Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE): Conclusions and WWW site. *Endoscopy* 1999;8: 687-694.
338. Fernández-Esparrach G, Gimeno-García A, Llach J, Pellisé M, Ginés A, Balaguer F, Mata A, Castells A, Bordas JM. Recomendaciones de utilización de la endoscopia: análisis de la probabilidad de encontrar lesiones significativas en los pacientes procedentes de la atención extrahospitalaria. *Med Clin* 2007; 129 (6): 205-8.
339. Mason J, Hungin APS. Gastroesophageal reflux disease: the health economic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Supple 1): 20-31.
340. Gisbert JP, Alonso-Coello P, Piqué JM. ¿Cómo localizar, elaborar, evaluar y utilizar guías de práctica clínica?. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (4): 239-57.
341. Zagari R. M, Law G. R, Fuccio L, Pozzato P, Forman D, Bazzoli F. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the Loiano-Monghidoro study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 565-71.
342. Mahadeva S, Goh K. Clinically significant endoscopic findings in a multi-ethnic population with uninvestigated dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3205-12.
343. www.ine.es
344. www.pnsd.msc.es
345. Alvarez MA, Mañosa M, Relaño N, Porta F, Badosa J, Bargallo A, Sort P, Vida F, Cremades M. Utilidad e idoneidad de las indicaciones de la endoscopia digestiva alta en diferentes escenarios. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.059.
346. Ellis KK, Oehlke M, Helfand M, Liebermann D. Management of symptoms of gastroesophageal reflux disease: does endoscopy influence medical management? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1472-74.
347. Chan Y, Goh K. Appropriateness and diagnostic yield of EGD: a prospective study in a large Asian hospital. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59 (4): 517-24.
348. Danjo A, Yamaguchi K, Fujimoto K, Saitoh T, Inamori M, Ando T, Shimatani T, Adachi K, Kinjo F, Kuribayashi S, Mitsufuji S, Fujiwara Y, Koyama S, Akiyama J, Takagi A, Manabe N, Miwa H, Shimoyama Y, Kusano M. Comparison of endoscopic findings with symptom

- assessment systems (FSSG and QUEST) for gastroesophageal reflux disease in Japanese centres. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (4): 633-8.
349. Hassan C, Bersani G, Buri L, Zullo A, Anti M, Bianco MA, Di Giulio E, Ficano L, Morini S, Di Matteo G, Loriga P, Pietropaolo V, Cipolleta L, Costamagna G. Appropriateness of upper-GI endoscopy: an Italian survey on behalf of the Italian Society of Digestive Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65 (6): 767-74.
350. Corley DA, Kubo A, DeBoer J, Rumore GJ. Diagnosing Barrett's esophagus: reliability of clinical and pathologic diagnoses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1004-10.
351. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
352. Dacal A, Quintas P, Francisco M, Cubiella J, Alonso M, Fernández J. Efecto de la implantación de un programa de mejora de la capacidad resolutive de atención primaria en la adecuación y la demora de las exploraciones endoscópicas. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (4): 254-61.
353. Pijoán JI, Rúaiz V. La compleja relación entre el diagnóstico y la práctica clínica. *SEMERGEN* 2006; 32 (1): 1-3.
354. Mantynen T, Farkkila M, Kunnamo I et al. The impact of upper GI endoscopy referral volume on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its complications: a 1-year cross-sectional study in a referral area with 260.000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2524-9.
355. Pace F, Pace M. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (4): 423-7.
356. Wang A, Mattek N, Corless C, Liberman D, Eisen G. The value of traditional upper endoscopy as a diagnostic test for Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc* 2008; 68 (5): 859-66.
357. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-13.

358. Gonvers J, Burnand B, Froehlich F, Pache I, Thorens J, Fried M, Kosecoff J, Vader J, Brook R. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy unit. *Endoscopy* 1996; 28 (8): 661-666.
359. Minoli G, Prada A, Gambetta G, Formenti A, Schalling R, Lai L, Pera A. The ASGE guidelines for the appropriate use of upper gastrointestinal endoscopy in an open access system. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995; 42 (5): 387-9.
360. Sánchez-del Río A, Quintero E, Alarcón O. Idoneidad de las indicaciones de la endoscopia digestiva alta en unidades de acceso abierto. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27 (3): 119-24.
361. García-Casas M, Suárez Ferrer C, González-Lama Y, Vera M, Barrios C, Abreu L. Adecuación en las peticiones de gastroscopias: ¿Qué estamos haciendo?. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (3): 160.
362. Mann J, Holdstock G, Harman M, Machin D, Loehry CA. Scoring system to improve cost effectiveness of open Access endoscopy. *Br Med J* 1983; 287; 937-40.
363. Fjosne U, Kleveland PM, Waldum H, Halvorsen T, Petersen H. The cliical benefit of routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 433-44.
364. Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Prediction of major pathologic conditions in dyspeptic patients referred for endoscopy. A prospective validation of a scoring system. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 987-92.
365. Johnsson F, Joelsson B, Sodmundsson K, Geitt L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714-11.
366. Ponce J, Mearin F, Balboa A, Ponce M, González MA, Zapardiel J. Cumplimiento y resultados conseguidos con la GPC de ERGE de la AEG, SEMFYC y Centro Cochrane. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (3): 201-220.
367. Sadjadi Al, Alizadeh BZ, Babaei M, Derakhshan MH, Ahmedi E, Etemadi A, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cáncer: a 10 year follor-up population-based study in a high incidence area. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S-630.

368. Adang RP, Vismans JFFE, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrintestinal Endoscopy* 1995; 42 (5): 390-7.
369. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 799-805.
370. Gupta N, Inadomi JM, Sharma P. Effectiveness of PPI for GERD in the genral population: Results from a large population based AGA survey. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S210.
371. Buri L, Bersani G, Hassan C, Anti M, Bianco MA, Cipolletta L, Di Giulio E, Di Matteo G, Familiari L, Ficano L, Loriga P, Moroni S, Pietropaolo V, Zambelli A, Grossi E, Tessari F, Intraligi M, Buscema M. Predictive factors of relevant endoscopio findings in patients with a regular use of NSAIDS. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42S: S95.
372. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE et al. Esomeprazole compared with lansoprazole in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 575-83.
373. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The esomeprazole study investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-1258.
374. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in gastroesophageal reflux disease patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 656-65.
375. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 739-46.
376. Shaker R, Massey BT. Abordaje clínico del paciente con sospecha de trastorno esofágico. En: *AGA Clinical Collection. Focus on Acid*

- Related Disease; 14-20. Continuing Medical Communication, SL. Barcelona, 2013.
377. Panter SJ, O'Flanagan H, Bramble MG, Hungin AP. Empirical use of antisecretory drug therapy delays diagnosis of upper gastrointestinal adenocarcinoma but does not effect outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 981-8.
 378. American Gastroenterological Association. Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127: 310-30.
 379. Modiano N, Gerson LB. Risk factors for the detection of Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1014-24.
 380. Gilani N, Gerkin RD, Ramirez FC, Hakim S, Randolph AC. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with moderate to severe erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3518-22.
 381. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, Totta F, Schmitz R, Mathur S et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroneterol* 2006; 101: 1416-20.
 382. Goldschmiedt M, Barnett CC, Schwarz BE et al. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women. *Gastroenterology* 1991; 101 (4): 977-90.
 383. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (1): 28-34.
 384. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, Hungin AP, Batchelor HK. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Feb 1; 27 (3): 249-56. Epub 2007 Oct 31.
 385. Jones R, Coyne K, Wiklund I. The Gastrooesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (12): 1451-9.
 386. Nuevo J, Tafalla M, Zapardiel J. Validación del Cuestionario sobre Alteraciones del Reflujo (RDQ) y de la Escala de Impacto de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (GIS) para la población española. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (4): 264-73.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: Planilla de recogida de datos:

Edad:

Sexo:

Hombre

Mujer

Factores de riesgo:

Alcohol

Tabaco

Obesidad

Cirugía

Gastroerosivos

Anticoagulantes

Relajantes cardiales

Pirosis y/o regurgitación:

Sí

No

Síntomas de alarma:

No

Síndrome general-Sospecha de neoplasia

Cirrosis

Disfagia

Anemia

Hematemesis

Melenas

Vómitos

Control Barrett

Control Otras (no respuesta al tratamiento, sospecha de enfermedad relevante clínico, analítica o radiológica, ERGE crónica no estudiada o atípica, control curación lesiones endoscópicas)

Tratamiento

Antiácidos

Anti H2

Procinéticos

IBPs

Diagnóstico:

Leves:

Esofagitis leve

Hernia de Hiato

Gastritis leve (no erosiva)

Graves:

Esofagitis grave

Barrett

Neoplasia esófago

Otros esofágicos

Gastritis grave (erosiva)

Úlcera gástrica

Neoplasia gástrica

Otros gástricos

Duodenitis-úlcera duodenal

8.2. ANEXO 2: Cuestionario ERGE clínica [187] [385] [386].



Cuestionario del paciente



Estudio para evaluar la Escala de Impacto de la ERGE (GIS)

Conteste a las siguientes preguntas marcando una respuesta por pregunta. Para responder, tenga en cuenta los síntomas que haya experimentado durante los últimos 7 días. No hay respuestas correctas o incorrectas. No olvide contestar a todas las preguntas.

| Durante los últimos 7 días... | A diario | A menudo | Algunas veces | Nunca |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Con qué frecuencia ha experimentado dolor en el pecho o detrás del esternón? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dolor en el pecho o detrás del esternón | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sensación de quemazón en el pecho o detrás del esternón | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Regurgitaciones o sabor ácido en la boca | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dolor o quemazón en la parte alta del estómago | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dolor de garganta o ronquera relacionados con la acidez o el reflujo ácido | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Con qué frecuencia le han impedido los síntomas: | | | | |
| Dormir bien toda la noche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Comer o beber alguna cosa que le gusta? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ser completamente productivo en el trabajo o en sus actividades cotidianas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Con qué frecuencia tomó alguna medicación adicional distinta a la indicada por su médico (Almax®, sales de frutas o digestivo Rennie®)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8.3. ANEXO 3: Propuesta de modelo de solicitud de endoscopia digestiva alta:

NORMAL:___ PREFERENTE:___ URGENTE:___

DATOS FILIACIÓN:

| |
|--|
| |
|--|

DATOS SOLICITANTE Y FECHA:

| |
|--|
| |
|--|

EDAD:_____ SEXO:_____

ALERGIAS: NO:___ SÍ (cuáles):___

PORTADOR VIRUS:NO:___ SÍ (cuáles):___

PORTADOR DESFIBRILADOR: NO:___ SÍ:___

PATOLOGÍAS CONCOMITANTES GRAVES:_____

TRATAMIENTO ACTUAL:

Anticoagulantes:_____ Antiagregantes:_____

IBPs:_____ Otros:_____

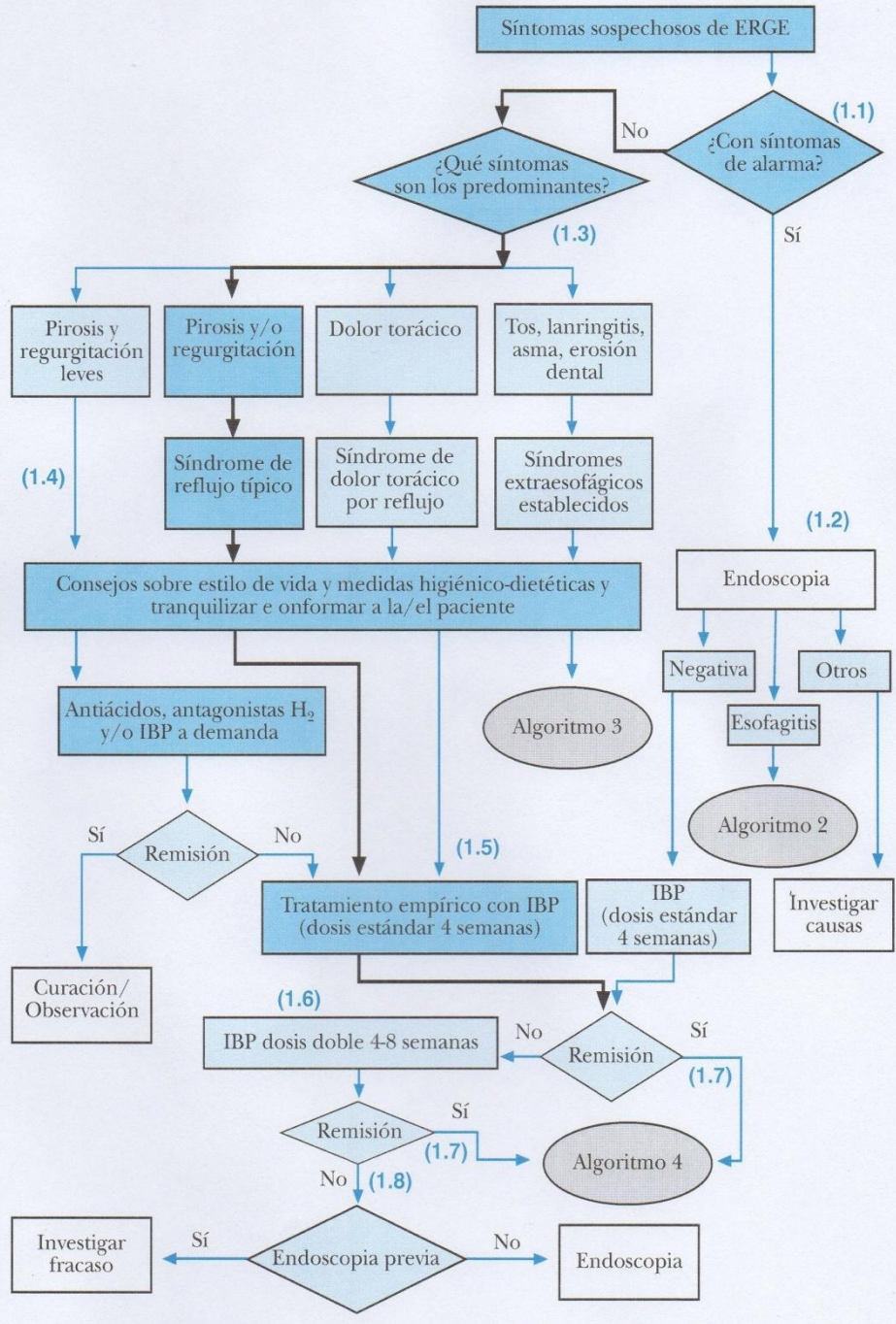
GASTROSCOPIA PREVIA (diagnóstico y fecha en caso afirmativo):_____

SÍNTOMAS DE ALARMA:

| | |
|--|---|
| <p>SÍNTOMAS DE ALARMA POSITIVOS:_____</p> <p>-Disfagia:___</p> <p>-Síndrome general:___</p> <p>-No respuesta a tratamiento empírico:___</p> <p>-Otros Síntomas de alarma (sangrado, vómitos, cirrosis, control lesiones previas, alteración clínico-analítico-radiológica sospechosa de enfermedad relevante, ERGE atípica) u otros motivos razonados:_____</p> <p>-Cirugía sobre tracto superior y/o enolismo:___</p> <p>-Síntomas de Alarma más ERGE típica: Sí:___ No:___</p> | <p>SÍNTOMAS DE ALARMA NEGATIVOS:_____</p> <p>-ERGE típica:___</p> <p>-Dispepsia:___</p> <p>-Cirugía sobre tracto superior y/o enolismo:___</p> <p>-Dos o más factores de riesgo (tabaco, enteroerosivos, anticoagulantes, relajantes cardiales):_____</p> |
|--|---|

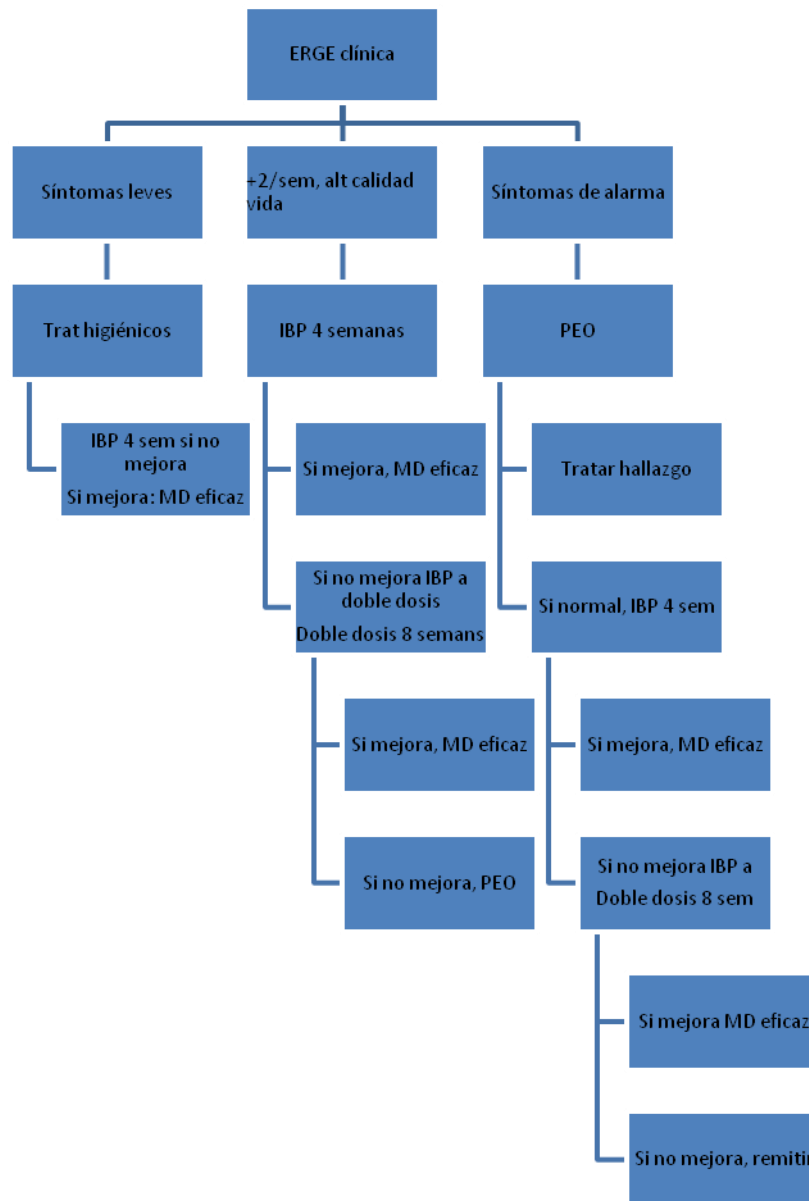
8.4. ANEXO 4: Algoritmo de las guías de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia en la ERGE [22] [138].

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento inicial de la ERGE



— A través de este trazo pasarán la mayoría de los pacientes atendidos en atención primaria.

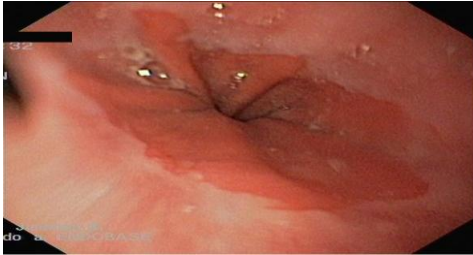
-Resumen del algoritmo de las guías de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia en la ERGE (adaptado Marzo M et al. [22]).



ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; MD: mínima dosis; PEO: pan-endoscopia-oral.

8.5. ANEXO 5: Imágenes endoscópicas.

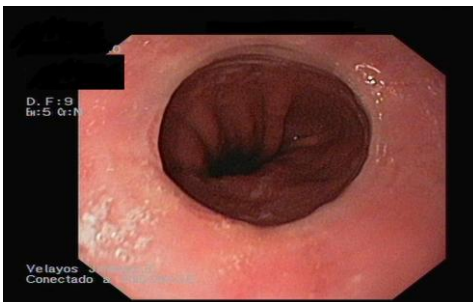
Esófago normal



Gran hernia de hiato (por deslizamiento y paraesofágica)



Anillo de Schatzki



Esofagitis A



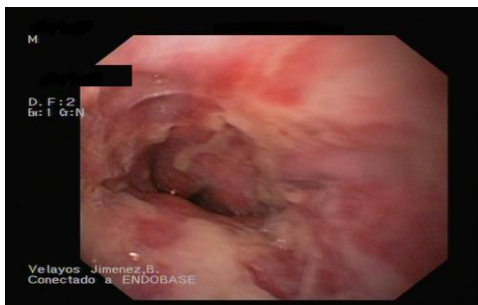
Esofagitis B



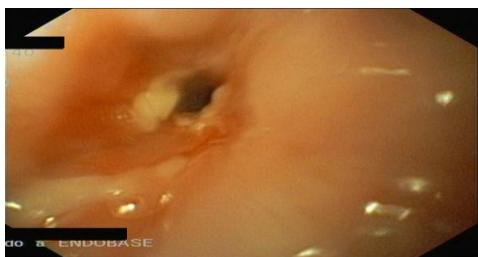
Esofagitis C



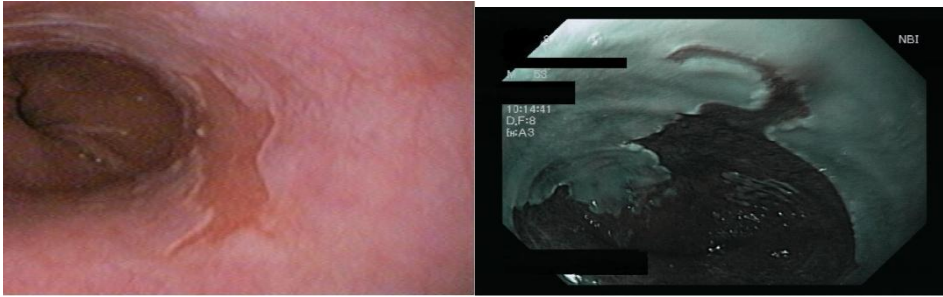
Esofagitis D



Estenosis esofágica péptica



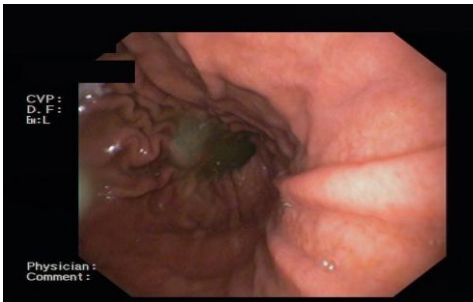
Esófago de Barrett



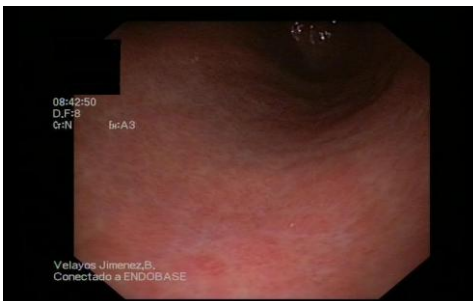
Neoplasia esofágica



Estómago normal



Gastritis leve (no erosiva)



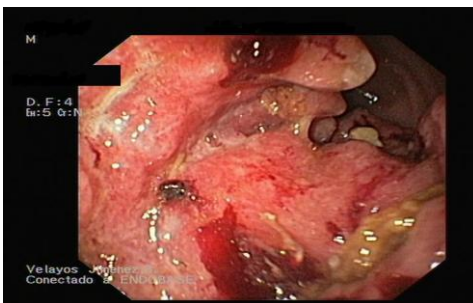
Gastritis grave (erosiva)



Úlcera gástrica



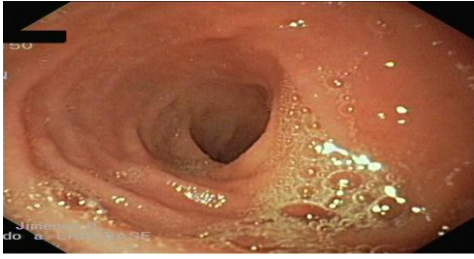
Neoplasia gástrica



Estómago operado



Duodeno normal



Duodenitis



Úlcera duodenal

