

Repercusión de la enfermedad en pacientes con reflujo gastroesofágico. Evidencia de un estudio metodológico reciente en España

J.M. Piqué^a, K.R. Kulich^b, O. Vegazo^c, J. Jiménez^c, J. Zapardiel^c, J. Carlsson^b e I. Wiklund^b

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España. ^bAstraZeneca R&D. Mölndal. Suecia. ^cAstraZeneca Spain. Madrid. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La carga clínica y socioeconómica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es considerable.

OBJETIVO: Describir el impacto de la pirosis como síntoma principal de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sobre la calidad de vida relacionada con la salud en España, usando instrumentos de medida de la enfermedad, genéricos y específicos de los resultados comunicados por los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS: Pacientes con pirosis completaron las versiones españolas de la Escala de Evaluación de Síntomas Gastrointestinales (GSRS), del Cuestionario de Calidad de Vida de Reflujo y Dispepsia (QOLRAD), el Short Form-36 (SF-36) y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD). También se registraron la frecuencia y gravedad de la pirosis durante los 7 días previos.

RESULTADOS: Completaron el seguimiento 158 pacientes (edad: 51 ± 16; mujeres: 58%). El 61% de los pacientes tenían síntomas moderados y el 73% habían presentado síntomas 3 o más días en la semana previa. Los pacientes estaban más preocupados por los síntomas de reflujo (media del GSRS: 3,8, sobre una escala de 1 —no preocupado— a 7 —muy preocupado—), dolor abdominal (3,1) e indigestión (3,1). Como consecuencia de sus síntomas tuvieron problemas con la comida y la bebida (media del QOLRAD: 4,5, sobre una escala de 1 a 7, donde 1 representa el impacto más grave sobre el funcionamiento diario), de vitalidad (4,7) y de estrés emocional (4,8). Esto condujo a un empeoramiento global de la calidad de vida relacionada con la salud en todos sus dominios (media del SF-36 de esta población con pirosis, comparada con la población general española). Según la escala de la HAD, el 28% de los pacientes tenían ansiedad y el 13% estaban deprimidos.

CONCLUSIÓN: Existe una consistente evidencia de que la enfermedad por reflujo gastroesofágico empeora sustancialmente todos los aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud.

BURDEN OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. EVIDENCE FROM A RECENT METHODOLOGICAL STUDY IN SPAIN

INTRODUCTION: The clinical and socioeconomic burden of gastroesophageal reflux disease (GERD) is considerable.

AIM: The aim of this study was to describe the impact of heartburn on patients' health-related quality of life (HRQL) in Spain, using validated generic and disease-specific instruments to measure patient-reported outcomes.

PATIENTS AND METHODS: Patients with symptoms of heartburn completed the Spanish versions of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia questionnaire (QOLRAD), the Short Form-36 (SF-36) and the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale. The frequency and severity of heartburn in the previous 7 days were also recorded.

RESULTS: One hundred fifty-eight patients completed the assessments (mean age: 51 years, SD = 16; 58% female). Sixty-one percent of the patients had moderate symptoms and 73% had symptoms on three or more days in the previous week. Patients were most bothered by symptoms of reflux (mean GSRS score of 3.8 on a scale of 1 [not bothered] to 7 [very bothered]), abdominal pain (3.1) and indigestion (3.1). As a result of their symptoms, patients experienced problems with food and drink (mean QOLRAD score of 4.5 on a scale of 1 to 7, where 1 represents the most severe impact on daily functioning), impaired vitality (4.7) and emotional distress (4.8). This led to impaired overall HRQL across all domains (mean SF-36 score of this heartburn population compared with a general population in Spain). The HAD scale showed that 28% of patients were anxious and 13% were depressed.

CONCLUSION: There is consistent evidence that GERD substantially impairs all aspects of HRQL.

Este estudio ha sido financiado por AstraZeneca R&D. Mölndal. Suecia.

Correspondencia: Dr. J.M. Piqué.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmpique@clinic.ub.es

Recibido el 19-11-2003; aceptado para su publicación el 12-1-2004.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se caracteriza por los síntomas o por el daño de la mucosa esofágica relacionado con el reflujo del contenido gástrico al interior esofágico. Las manifestaciones más comunes son la pirosis y/o la regurgitación ácida¹, pero esto también está asociado con un número de manifestaciones extraesofágicas, entre las que se incluyen el asma, el dolor torácico, las alteraciones del sueño y las enfermedades otorrinolaringológicas. La ERGE es una de las enfermedades más comunes en los países occidentales, con una incidencia y prevalencia crecientes en las últimas décadas. Más del 40% de los adultos de la población occidental está afectada de ERGE², y muchos de ellos nunca consultan con su médico³. Sin embargo, la pirosis y la regurgitación ácida son de las causas más comunes de consulta en el ámbito de atención primaria³⁻⁶.

El impacto de la ERGE sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes tiene particular importancia, ya que esta enfermedad en general se diagnostica principalmente en función de los síntomas comunicados por los pacientes. La mayoría de los pacientes que consultan a su médico por síntomas de ERGE no tienen alteraciones de la mucosa esofágica⁷ y, además, la endoscopia está raramente disponible en atención primaria, donde este proceso se diagnostica y trata con más frecuencia⁸. Aunque los síntomas de la ERGE están bien documentados en la bibliografía, el modo en que afectan a la vida diaria de los pacientes sólo se ha estudiado recientemente^{8,9}. La CVRS puede medirse con cuestionarios genéricos y específicos de la enfermedad¹⁰. Los primeros son fáciles de entender y permiten la comparación de la CVRS de diferentes enfermedades, tratamientos y poblaciones. Los instrumentos específicos de cada enfermedad captan detalles de los síntomas específicos y son más sensibles que los genéricos; además, son más sensibles a tratamientos y otros cambios a lo largo del tiempo^{10,11}.

El impacto de la ERGE sobre la CVRS en el norte de Europa y EE.UU. está bien documentado en estudios que han dado a los pacientes la oportunidad de describir cómo se ven afectadas sus vidas^{9,12-15}. Sin embargo, estos estudios usan diferentes métodos en los diferentes países, lo que hace problemática la comparación internacional del impacto de la ERGE. Se ha realizado una serie de estudios que emplean métodos estandarizados para medir el impacto de la pirosis sobre la CVRS de los pacientes en España, Hungría, Italia, Alemania, Polonia y Sudáfrica. En el presente artículo se ofrecen los resultados del estudio usando las traducciones validadas de los cuestionarios genérico y específico de la enfermedad para medir los resultados comunicados por los pacientes en España.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se eligió a pacientes con síntomas predominantes de pirosis, actuales o previos, para participar en el estudio. La pirosis se definió como una «sensación de quemazón ascendente desde el estómago o la parte baja del tórax que sube hasta el cuello». Se excluyó a los pacientes que estaban diagnos-

ticados de síndrome del intestino irritable o úlcera péptica, otras enfermedades médicas o quirúrgicas significativas, enfermedad psiquiátrica mayor, así como a aquéllos en tratamiento antiulceroso con antisecretores o anti-*Helicobacter pylori* y remitidos a endoscopia de seguimiento o aquéllos en tratamiento diario con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes debían poder autocumplimentar los instrumentos de medida de los resultados comunicados por los pacientes, sin que estuviera permitida la ayuda o interpretación de los cuestionarios. El estudio se llevó a cabo entre julio de 2001 y julio de 2002 en 19 centros de atención primaria. Se siguieron las guías de buena práctica clínica (se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y un comité ético independiente aprobó el protocolo del estudio y el consentimiento, de acuerdo con la Declaración de Helsinki) y los pacientes eran libres para retirarse del estudio cuando lo consideraran oportuno.

Variables demográficas y clínicas

Se recogieron las variables demográficas de los pacientes (edad, raza, sexo, situación familiar y laboral); historia médica (incluyendo la historia de enfermedad gastrointestinal) y frecuencia de los síntomas de pirosis. Los investigadores también valoraron la gravedad de los síntomas de los pacientes usando una escala de 4 graduaciones —0: ninguno (sin síntomas); 1: leves (existencia de signos o síntomas, pero fácilmente tolerados); 2: moderados (síntomas suficientes para alterar las actividades normales); 3: graves (incapacidad con imposibilidad para realizar las actividades normales)—. Todos los datos se registraron en un formulario de papel.

Impacto de los síntomas gastrointestinales en la calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes completaron 4 instrumentos o cuestionarios: la Escala de Evaluación de Síntomas Gastrointestinales (GSRs)¹⁶; la versión para pirosis del Cuestionario de Calidad de Vida en Reflujo y Dispepsia (QOLRAD)¹⁷, la cual tiene excelentes propiedades psicométricas en ensayos clínicos^{18,19}; el formulario corto de salud 36 (SF-36)²⁰; y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)²¹. Todos los instrumentos de medida de los resultados comunicados por los pacientes se han testado en términos de validez y fiabilidad^{17,21,22}. Todos se han traducido al español y validado lingüísticamente de acuerdo con las guías internacionales²³. La GSRs es un instrumento específico de la enfermedad, que incluye 15 ítems agrupados en 5 bloques de síntomas, 3 relevantes de ERGE (reflujo, dolor abdominal, indigestión) y 2 (diarrea y estreñimiento) que representan otros síntomas gastrointestinales. Se puntúan en una escala tipo Likert de 7 grados, desde el 1 (sin síntomas preocupantes) hasta el 7 (síntomas muy preocupantes). Su fiabilidad y validez están bien documentadas²⁴ y los valores normales de la población general están disponibles²⁵. Una traducción al español de la GSRs fue validada psicométricamente en la misma población del estudio²⁶.

También se usó un segundo instrumento específico de enfermedad, la versión de pirosis del QOLRAD. Esta incluye 25 ítems combinados en 5 dimensiones: estrés emocional, alteraciones del sueño, vitalidad, problemas con comidas y bebidas y función física/social. Las preguntas se responden sobre una escala tipo Likert de 7 grados y, al contrario que la GSRs, los valores más bajos indican un impacto más grave sobre el funcionamiento diario. La fiabilidad, validez y sensibilidad al tratamiento del QOLRAD^{13,17} se han documentado extensamente en estudios internacionales en pacientes con pirosis. Su factor de estructura se ha reproducido en otras traducciones²⁷. La traducción al español del QOLRAD se validó psicométricamente en esta población del estudio²⁶. El SF-36 es un cuestionario genérico extensamente utilizado que contiene 36 ítems agrupados en 8 dimensiones: dolor corporal, salud general, salud mental, funcionamiento físico, rol emocional, rol físico, función social y vitalidad. La puntuación de los ítems de cada dimensión es codificada, sumada y transformada a una escala desde 0 (el peor estado de salud medible) a 100 (el mejor estado de salud medible). En este estudio se usó la versión *acute* 1,3 del SF-36, cubriendo una semana de período de recordación. La puntuación media en cada dominio del SF-36 de los pacientes con pirosis se comparó con los valores de la población española sana previamente determinados²⁸⁻³¹. La fiabilidad y validez del SF-36 están bien documentadas en muchos idiomas, incluido el español^{28,29}. La HAD contiene 14 ítems divididos en 2 subescalas, una para ansiedad (7 ítems) y otra para depresión (7 ítems). El paciente clasifica cada ítem en 4 puntos, y las puntuaciones altas se asocian con ansiedad y depresión. Un punto de corte de 11 o superior define los casos; entre 8 y 10, los casos probables, e inferior a 7, un «no caso». La validez y fiabilidad de la HAD han quedado demostradas en importantes estudios^{32,33}. Todos los cuestionarios fueron cumplimentados por los pacientes, usando un dispositivo de captura de datos electrónico (Apple Newton Pad). Este método ha demostrado mejorar la calidad de los datos y es bien

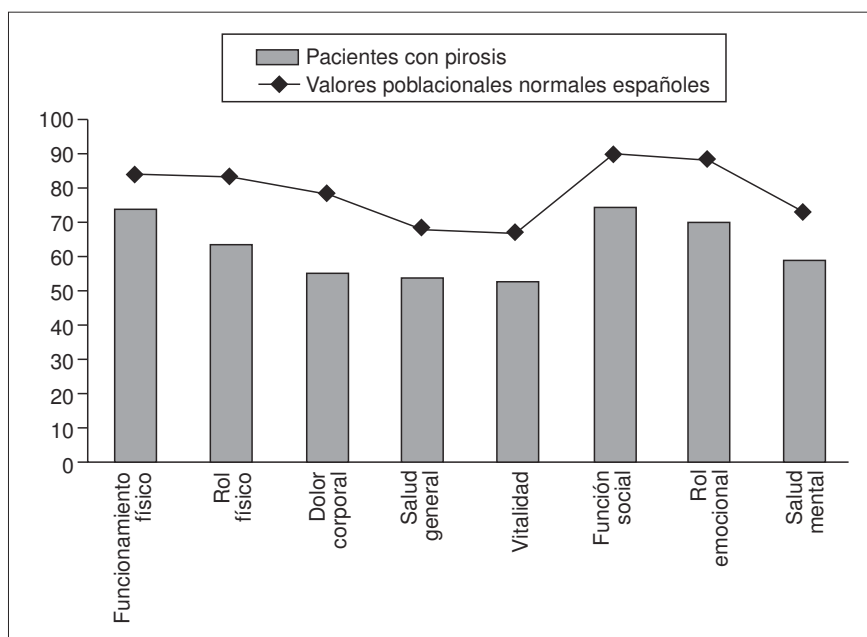


Fig. 1. Puntuación del SF-36 de los pacientes con pirosis comparados con los valores poblacionales españoles de normalidad ($n = 9.151$).

TABLA I. Datos demográficos y clínicos de los pacientes ($n = 158$)

Variables	
Edad media $\pm$ DE, años	51,0 $\pm$ 16,3
Sexo: mujeres	57,6%
Raza: caucasiana	100,0%
Estado civil: casados	68,4%
Situación laboral	
Empleado a tiempo completo	41,1%
Empleado a tiempo parcial	8,2%
Desempleado	7,0%
Ama de casa, estudiante, jubilado	43,7%
Duración del episodio actual	
< 1 mes	29,1%
1-6 meses	27,2%
> 6 meses	43,7%
Duración de la enfermedad	
< 1 año	13,9%
1-5 años	46,2%
> 5 años	39,9%
Intensidad de los síntomas en los últimos 7 días	
Leves	27,8%
Moderados	60,8%
Graves	11,4%
Frecuencia de los síntomas en los últimos 7 días	
1-2	26,6%
3-4	34,2%
> 5	39,2%
Úlcera péptica previa y/o esofagitis por reflujo ulcerada: sí	16,5%
Visita médica por problemas emocionales en los últimos 5 años: sí	28,5%

aceptado por los pacientes³⁴. Los investigadores del estudio y los pacientes se entrenaron en el manejo del dispositivo para minimizar los errores y mejorar el cumplimiento.

Método estadístico

Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa SAS, versión 8.02³⁵. Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la validez convergente y discriminante, y los valores de p se ajustaron para valores múltiples (Bonferroni: 0,05/165)³⁶. Si había datos perdidos de una o más mediciones, se adjudicaba la media de los ítems completados, siempre y cuando estuvieran completos más del 50% de los ítems de dicha dimensión³⁷.

RESULTADOS

Variables demográficas y clínicas

En total se incluyó en el estudio a 158 pacientes, cuyas características clínicas y demográficas se exponen en la tabla I. La edad de los pacientes fue desde 19 a 79 años (media $\pm$ desviación estándar: 51 $\pm$ 16 años), y el 58% eran mujeres. Muchos estaban casados (68%) y la mayoría estaban empleados a tiempo completo (41%) o se definían como ama de casa/estudiante/jubilado (44%). Todos los pacientes eran de raza blanca (100%). Muchos de ellos (86%) tenían síntomas de pirosis desde hacía un año o más. Aproximadamente, en la mitad de los pacientes (44%) el episodio actual había comenzado hacía más de 6 meses. Más de un tercio de los pacientes (39%) había tenido síntomas más de 5 veces en los últimos 7 días. Muchos (61%) describieron sus síntomas como moderados durante este período.

El impacto de los síntomas gastrointestinales en la calidad de vida

Escala de Evaluación de Síntomas Gastrointestinales y Cuestionario de Calidad de Vida de Reflujo y Dispepsia

Los pacientes con pirosis estaban más preocupados por los síntomas relacionados con la ERGE del GSRS: reflujo (puntuación del GSRS de 3,8 sobre una escala de 1 —no preocupado— a 7 —muy preocupado—), dolor abdominal (GSRS: 3,1) e indigestión (GSRS: 3,1). Estos síntomas quedaron reflejados en 3 de las 5 dimensiones del QOLRAD: problemas con las comidas y bebidas (QOLRAD de 4,5, sobre una escala de 1 a 7, donde 1 es el más grave), vitalidad (4,7) y estrés emocional (4,8).

Short Form-36

Las puntuaciones de los dominios individuales del SF-36 se muestran en la figura 1. Los pacientes con pirosis tienen menor CVRS que la población general en todos los dominios. Esta menor puntuación fue clínicamente relevante en al menos 5 de todos los dominios del SF-36³⁸. Los dominios más bajos fueron en vitalidad, salud general, dolor corporal, salud mental y rol físico.

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

Según la HAD, el 28% de los pacientes con pirosis tenían ansiedad y el 24% se clasificaron como casos probables (fig. 2). Además, el 13% de los pacientes del estudio tenían depresión y un 12% tenían probablemente depresión, según las puntuaciones predefinidas con anterioridad.

Correlaciones entre los instrumentos de medida de los resultados comunicados por los pacientes

Los 3 grupos de síntomas relacionados con la ERGE del cuestionario de CVRS específico de la enfermedad GSRS (reflujo, dolor abdominal e indigestión) se correlacionaron significativamente con las 5 dimensiones del QOLRAD, otro cuestionario de CVRS específico de la enfermedad ($p < 0,0003$) (tabla II). Además, el dolor abdominal se correlacionó significativamente con 3 dimensiones del cuestionario de CVRS genérico SF-36 (dolor corporal, rol físico y función social) y la puntuación resumen del componente mental. La indigestión se correlacionó con 2 dimensiones del SF-36 (dolor corporal y función social), aunque el reflujo no se correlacionó con ninguno. Debe señalarse que los dominios del GSRS no relaciona-

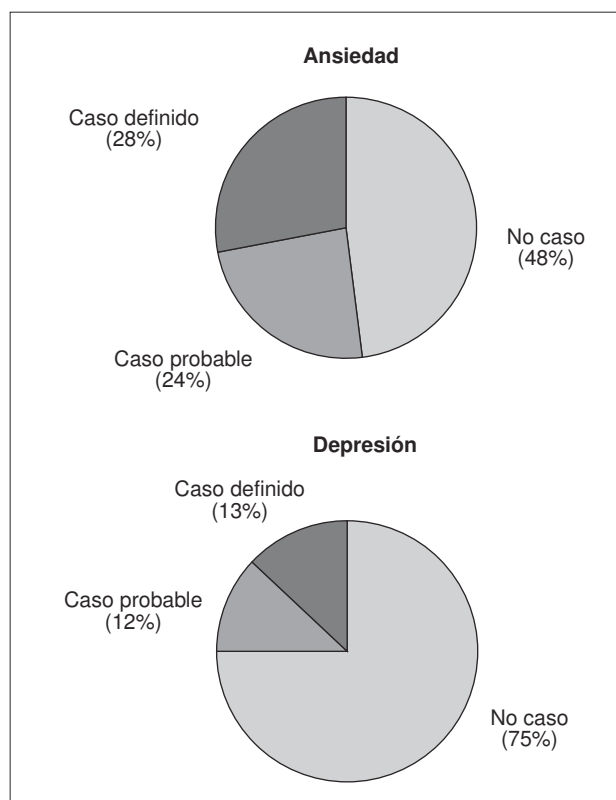


Fig. 2. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

dos con la ERGE se correlacionaron con uno (en el caso de la diarrea) y con 3 (en el caso del estreñimiento) de los dominios del QOLRAD y con ninguno en el caso del SF-36.

TABLA II. Coeficiente de correlación (Pearson) entre los dominios de la GSRS, el QOLRAD, el SF-36, la HAD y la valoración clínica de la frecuencia y gravedad de los síntomas

Instrumentos	GSRS				
	Reflujo	Dolor abdominal	Indigestión	Diarrrea	Estreñimiento
SF-36					
Dolor corporal	-0,25	-0,39 ^a	-0,33 ^a	-0,17	-0,26
Salud general	-0,18	-0,18	-0,15	-0,13	-0,23
Salud mental	-0,22	-0,24	-0,21	-0,21	-0,26
Función física	-0,22	-0,18	-0,15	-0,11	-0,23
Rol emocional	-0,08	-0,25	-0,15	-0,10	-0,17
Rol físico	-0,21	-0,35 ^a	-0,24	-0,26	-0,26
Función social	-0,27	-0,46 ^a	-0,31 ^a	-0,28	-0,27
Vitalidad	-0,30	-0,26	-0,24	-0,20	-0,22
Puntuación resumen del componente mental	-0,19	-0,30 ^a	-0,22	-0,19	-0,22
Puntuación resumen del componente físico	-0,25	-0,28	-0,23	-0,18	-0,25
QOLRAD					
Estrés emocional	-0,39 ^a	-0,46 ^a	-0,42 ^a	-0,30	-0,29
Problemas comida/bebida	-0,51 ^a	-0,47 ^a	-0,38 ^a	-0,26	-0,33 ^a
Función física/social	-0,45 ^a	-0,49 ^a	-0,44 ^a	-0,37 ^a	-0,31 ^a
Alteración del sueño	-0,43 ^a	-0,37 ^a	-0,39 ^a	-0,15	-0,24
Vitalidad	-0,51 ^a	-0,47 ^a	-0,49 ^a	-0,29	-0,36 ^a
HAD					
Puntuación Ansiedad	0,25	0,31 ^a	0,27	0,23	0,28
Puntuación Depresión	0,20	0,17	0,14	0,16	0,23
Valoración clínica de los síntomas					
Frecuencia de los síntomas de pirosis	0,32 ^a	0,26	0,20	0,11	0,15
Gravedad de los síntomas de pirosis	0,45 ^a	0,37 ^a	0,29	0,05	0,09

^aCoeficientes significativos ($p < 0,0003$).

Además de los datos mostrados en la tabla II, debe reseñarse que los dominios del QOLRAD, un cuestionario de CVRS específico de la enfermedad, se correlacionaron significativamente con casi todas los dominios del cuestionario de CVRS genérico SF-36. También se encontró una correlación negativa entre 4 de las 5 dimensiones del QOLRAD (estrés emocional, función física/social, alteraciones del sueño y vitalidad) y la ansiedad.

Correlaciones entre los instrumentos de medida de los resultados comunicados por los pacientes y las mediciones de síntomas recogidas por los médicos

La gravedad de los síntomas de la pirosis se correlacionó significativamente con el reflujo y el dolor abdominal del GSRS y la frecuencia de los síntomas con el reflujo. Finalmente, el QOLRAD y la valoración clínica de la frecuencia y gravedad de los síntomas se correlacionaron significativamente en el sentido negativo esperado.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la repercusión de la enfermedad en los pacientes con síntomas predominantes de pirosis es sustancial en la población española estudiada, medida con cuestionarios de CVRS genéricos y específicos de la enfermedad. Los pacientes comunicaron que los síntomas más preocupantes eran el reflujo, el dolor abdominal y la indigestión. Debido a la pirosis, los pacientes no podían comer y beber como a ellos les gustaba, su vitalidad estaba disminuida y estaban estresados emocionalmente. El estrés emocional estaba asociado con la ansiedad y la depresión: más de una cuarta parte de los pacientes con pirosis presentaban ansiedad (28%) y el 13% estaban deprimidos. Esto fue un hallazgo sorprendente, dado que se excluyó del estudio a los pacientes con diagnóstico previo de enfermedades psiquiátricas y solamente el 19% de los pacientes habían consultado al médico durante los 5 años previos por problemas emocionales. Hacen falta más estudios para entender el comportamiento en la búsqueda de cuidados en salud de estos pacientes.

Los resultados del SF-36 mostraron que la menor puntuación de los pacientes con pirosis fue clínicamente relevante en al menos 5 de todos los dominios, respecto a la población normal³⁸. Los pacientes estaban muy preocupados por su pérdida de vitalidad. También estaban más limitados en su trabajo y actividades y se sentían más cansados que la población general. La conclusión de que el reflujo, la indigestión y el dolor abdominal son los síntomas más preocupantes de la ERGE está respaldada por estudios previos^{12,13,39}. Los efectos sobre la CVRS de la ERGE, incluyendo el estrés emocional, pueden explicar la relativa alta prevalencia de ansiedad y depresión vista en éste y otros estudios⁴⁰. Es preciso realizar más investigaciones para confirmar estos datos.

El impacto de la ERGE sobre la CVRS global encontrado en este estudio está en concordancia con lo hallado en estudios recientes⁴¹. En general, los pacientes con pirosis presentan un dolor, una función social y un bienestar emocional peores que aquéllos con diabetes, hipertensión y episodios coronarios agudos⁴². Estos aspectos de la vida están alterados en los pacientes con pirosis, con o sin asociación de ésta a lesiones erosivas esofágicas^{12,43,44}.

A pesar de los estudios recientes que demuestran el impacto de la ERGE sobre la CVRS de los pacientes, éste no se valora suficientemente en la práctica clínica. Aunque los médicos de atención primaria son los responsables del diagnóstico y tratamiento de muchos pacientes con ERGE, todavía no son conscientes de la carga de complicaciones esofágicas y extraesofágicas y del dolor y el estrés que éste puede ocasionar⁴⁵. Esto es de especial importancia dada la alta efectividad del tratamiento, por ejemplo, con los inhibidores de la bomba de protones, que alcanzan incrementos significativos de la CVRS de estos pacientes⁴⁶⁻⁴⁸. Según una reciente revisión de expertos, se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones sin importar que la pirosis esté o no asociada con esofagitis⁴⁴. Recientes guías sobre tratamiento discuten este aspecto con más profundidad⁴⁹⁻⁵¹.

En conclusión, tanto los cuestionario de CVRS genéricos como los específicos de la enfermedad ofrecen una clara y consistente evidencia de que los pacientes con pirosis están preocupados por sus síntomas y que su calidad de vida está empeorada. Se requiere una formación continuada de los médicos de atención primaria y los especialistas para cambiar el pensamiento del impacto de la pirosis sobre la CVRS y su infratratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores que han participado en el reclutamiento de los pacientes de este estudio: J.M. Baena, (CS Carles Ribas. Barcelona), R. Carrillo, J.J. Mascort y X. Puigdemongas (CS Florida Sur. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona), G. Martínez, S. Sitjar, X. Otero, J. Ortiz y A. Anguita (CAP Les Corts. Barcelona), J.J. Valdepérez y R. Altisent (CS Actur Sur. Zaragoza), F. Muñoz y J.M. Saniger (CS Puente Segovia. Madrid), J.A. Ferrús (CS La Paz. Madrid), S. Sofos (CS Motril Este. Granada), S. Fernández (CS Vélez de Benaudalla. Granada), J. Aracil y S. Tranche (CS El Cristo. Oviedo), M. Prieto (CS Vallobín. Oviedo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease – state of the art. *Rev Gastroenterol Dis* 2001;1:128-38.
2. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51:24-9.
3. Jasani K, Piterman L, McCall L. Gastroesophageal reflux and quality of life. Patient's knowledge, attitudes and perceptions. *Aus Fam Physician* 1999;28(Suppl 1):15-8.
4. Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P, Johnson CD. Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice. *Br J Clin Pract* 1996;50:245-8.
5. Eisendrath P, Tack J, Deviere J. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in general practice: a Belgian national survey.

- Endoscopy 2002;34:998-1003.
6. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
7. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-9.
8. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996;183:217-24.
9. Moyer CA, Fendrick AM. Measuring health-related quality of life in patients with upper gastrointestinal disease. *Dig Dis* 1998; 16:315-24.
10. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-9.
11. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 1998;2:1-74.
12. Wiklund I. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S46-S53.
13. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1998-2004.
14. Kaspari S, Biedermann A, Mey J. Comparison of pantoprazole 20 mg to ranitidine 150 mg b.i.d. in the treatment of mild gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2001;63:163-70.
15. Prasad M, Rentz AM, Revicki DA. The impact of treatment for gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life: a literature review. *Pharmacoeconomics* 2003;21:769-90.
16. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS – a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988;33: 129-34.
17. Wiklund IK, Junghard O, Grace E, Talley NJ, Kamm M, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Quality of life in reflux and dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD). *Eur J Surg Suppl* 1998;583:41-9.
18. Crawley J, Frank L, Joshua-Gotlib S, Flynn J, Frank S, Wiklund I. Measuring change in quality of life in response to *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer disease: the QOLRAD. *Dig Dis Sci* 2001;46:571-80.
19. Wahlqvist P, Carlsson J, Stalhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease (WPAI-GERD) – results from a cross-sectional study. *Value in Health* 2002;5:106-13.
20. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
22. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998; 7:75-83.
23. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-reported outcomes. The example of health-related quality of life – a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Information Journal* 2002;36: 209-38.
24. Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1046-52.
25. Dimenas E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;221:8-13.
26. Kulich KR, Piqué JM, Vegazo O, Jiménez J, Zapardiel J, Carlsson J, et al. Psychometric Validation of the Spanish Translation of Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) Questionnaire in Patients with Reflux Disease. *Rev Clin Exp* [en prensa].
27. Kulich KR, Wiklund I, Junghard O. Factor structure of the quality of life in reflux and dyspepsia (QOLRAD) questionnaire evaluated in patients with heartburn predominant reflux disease. *Qual Life Res* 2003;6:699-708.
28. Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998;51:1159-65.
29. Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998;51:1167-70.
30. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:771-6.
31. Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, et al. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of Life in COPD Study Group. J Clin Epidemiol* 1998;51:1087-94.
32. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, et al. The factor structure and factor stability of the health anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 1991;158:255-9.
33. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;42:17-41.
34. Drummond HE, Ghosh S, Ferguson A, Brackenridge D, Tiplady B. Electronic quality of life questionnaires: a comparison of pen-based electronic questionnaires with conventional paper in a gastrointestinal study. *Qual Life Res* 1995;4:21-6.
35. Cary, NC. SAS Institute Inc. 8.02., 2001.
36. Miller RG. Simultaneous statistical inference. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1981.
37. Halling K, Långström G, Wiklund I. Handling missing data in quality of life questionnaires: experience from clinical trials. *Proceedings for the 6th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research*, 1999; Barcelona, Spain.
38. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:907-13.
39. Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1782-9.
40. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993;88:11-9.
41. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252-8.
42. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:767-76.
43. Lind T, Havelund T, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, Lundell L, et al. Omeprazole improves quality of life in patients with endoscopy negative reflux disease [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108.
44. Wiklund I, Talley N. Update on health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Research* 2003;3:341-50.
45. Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease – an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:765-72.
46. Talley N, Junghard OIW. Why do patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) have poor quality of life (HRQL)? [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120.
47. Lauritsen K, Junghard O, Eklund SIW. The effect of esomepra-

- zole 40 mg on healing, reflux symptoms and quality of life in patients with reflux esophagitis [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122.
48. Wiklund I, Hansen ÅN, Bergenheim R, Moum B. Esomeprazole is superior to ranitidine 150 mg bid in maintaining quality of life (QoL) in patients with symptomatic GERD. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 238):22.
 49. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S31-S9.
 50. Quigley EM. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S24-S30.
 51. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrándiz J, Martínez G, et al. Clinical practice guideline on the management of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:85-110.