Rev. Chilena de Cirugía. Vol 57 - Nº 6, Diciembre 2005; págs. 476-482

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta

Assessment of the prevalence of gastroesophageal reflux in the general population using a symptom enquiry

Drs. CARLOS MANTEROLA D[1,2], LUIS BUSTOS M[2], MANUEL VIAL G[1,2].

[1]Departamento de Cirugía.
[2]CIGES (Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia).
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.
Proyecto financiado por LatinCLEN, Grant Nº 1012-980003

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), constituye una causa frecuente de consulta. Sin embargo, estudios acerca de su prevalencia son escasos. *Objetivo:* Determinar prevalencia de ERGE en población general adulta y su asociación con factores clínicos y demográficos. *Sujetos y metodología:* Estudio de corte transversal, realizado en población general adulta de Temuco, entre 2002-2003. Se aplicó una escala estructurada y validada, que contiene ítems de diferentes manifestaciones clínicas de ERGE. A ésta, se le adicionaron ítems relacionados con variables demográficas y hábitos. El tamaño de la muestra fue calculado en base a un 30% de prevalencia estimada, 5% de precisión y un nivel de confianza del 95%. Se utilizó muestreo aleatorio por conglomerados. Se determinó prevalencia de ERGE y su asociación con edad, género, consumo de tabaco y alcohol, utilización de antiácidos y consulta en centros de salud por ERGE, aplicando análisis bivariados y multivariados. *Resultados:* 231 mujeres (63.5%) y 133 hombres (36.5%) con edad promedio de 41.7 años fueron entrevistados. La prevalencia de ERGE fue de 52.8%. Un 12.6% de los sujetos con ERGE utilizaba antiácidos o bloqueadores H2 para el control de sus síntomas y un 66% de ellos jamás había concurrido a un centro de salud para consultar por sus molestias. Por otra parte, un 14.3% y 23.6% de los sujetos con ERGE reconocieron consumo semanal de tabaco y alcohol respectivamente. ERGE se asoció con género femenino y consumo de alcohol (p=0.001 y p=0.005 respectivamente). *Conclusiones:* Se determinó prevalencia de ERGE en población general y asociación entre ésta con género femenino y consumo de alcohol.

PALABRAS CLAVES: ***Enfermedad por reflujo gastroesofágico, prevalencia, estudios de corte transversal, medicina basada en la evidencia, epidemiología clínica.***

SUMMARY

Background: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is common but there are few studies addressing its exact prevalence. *Aim:* To determine GERD prevalence in an adult general population and associated demographical and clinical factors. *Subjects and methods:* A Cross-sectional study in the general population of Temuco, Chile was conducted between 2002 and 2003, applying a structured and validated scale that assesses the different clinical manifestations of GERD. Lifestyles and demographical variables were also recorded. A random cluster sampling technique was used to select eligible individuals. Prevalence of GERD was determined and associated factors were studied applying bivariated and multivariated analysis. *Results:* Two hundred thirty one women (63.5%) and 133 men (36.5%) with mean age of 41.7

*Recibido el 28 de Abril de 2005 y aceptado para publicación el 7 de Julio de 2005.
E-mail: cmantero@ufro.cl

years were interviewed. The prevalence of GERD was 52.8%. Thirteen percent of subjects with GERD used antacids and histamine H2 blockers to alleviate symptoms and 66% never consulted in a health care facility for their problem, because they thought that GERD symptoms are normal. Smoking and alcohol consumption at least once a week was observed in 14.3 and 23.6 % of subjects with GERD. There was a statistically significant association between GERD and female gender and alcohol intake (p=0.001 and p=0.005 respectively). *Conclusions:* The prevalence of GERD in the general population is 53%. Female gender and alcohol consumption are risk factors for the disease.

KEY WORDS: ***Gastroesophageal reflux disease, Gastro oesophageal reflux, Prevalence, Cross-sectional studies, Cross sectional surveys, Based-Evidence medicine, Clinical epidemiology***

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), constituye una causa frecuente de consulta. La naturaleza de recidiva crónica de ésta, asociado a lo frecuente de los síntomas hace muy difícil diferenciar pacientes nuevos de aquellos con enfermedad recurrente, por lo que si hablar de prevalencia es difícil, hacerlo sobre incidencia, lo es aún más. Los síntomas de ERGE son habituales, se ha reportado una frecuencia de 33% de síntomas de ERGE en población adulta, con frecuencias de aparición variable[1,2]. Por otro lado, se estima que un 30% de los sujetos sintomáticos tienen esofagitis, y un 70% requieren tratamiento regular para el control de su sintomatología, lo que puede afectar intensamente su calidad de vida[1,2].

Existen pocos reportes acerca de la prevalencia de ERGE en población general, pues la mayor parte de ellos han sido realizados en poblaciones muy particulares (como adultos mayores[3,4], familiares o amigos de pacientes hospitalizados[5], e incluso en discapacitados mentales[6], embarazadas[7], pacientes en hemodiálisis[8], gemelos[9] y deportistas[10]); utilizando instrumentos sin evidencias de validación previa ni de su real capacidad de reproducibilidad en la medición[3-16]; y aplicados con metodología controversial, como la utilización del teléfono y del correo[4,11,14-16].

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de ERGE en individuos mayores de 18 años de la población general urbana de la ciudad de Temuco y estudiar factores asociados a esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

1. *Diseño*

Estudio de corte transversal[17].

2. *Sujetos estudiados*

Individuos mayores de 18 años residentes en Temuco urbano entre los años 2002 y 2003, que expresaran su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron personas con antecedentes de embarazo, neoplasias y trastornos motores esofágicos, enfermedades capaces de causar RGE o alteraciones de la motilidad esofágica como parte de su historia natural, enfermedades gastroduodenales benignas y malignas, ingesta de cáusticos, cirugía sobre el tracto digestivo alto, y enfermedades mentales.

3. *Instrumento de medición*

Se utilizó una escala validada para diagnóstico de ERGE con una consistencia interna de 0,75 y confiabilidad interobservador superior a 0,87. Esta escala, utilizando el punto de corte de 3 puntos, tiene una sensibilidad de 92%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo de 98% y negativo de 79%, y un área bajo la curva superior al 93%[18]. Otras preguntas de interés fueron agregadas a la escala (edad, género, consumo de tabaco, ingestión de alcohol, utilización de centros de salud para consulta de síntomas asociados a ERGE y uso de medicamentos para el control de síntomas de ERGE).

4. *Maniobra*

Temuco urbano fue dividido en 4 zonas que representan en forma apropiada a los diversos sectores económicos y culturales de la ciudad (Figura 1), excluyéndose la zona céntrica, pues en ésta, la mayoría de las construcciones son dedicadas a actividades comerciales y no a vivienda. Posteriormente, se realizó una subdivisión de cada zona en 12 subzonas (cada subzona equivale a agrupaciones de 10 manzanas). En éstas se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados. Las manzanas seleccionadas fueron visitadas por ayudantes de investigación, que en terreno levantaron mapas representando el número y características de las viviendas que allí existían. Luego, se aplicó una nueva aleatorización en cada manzana previamente seleccionada, identificando los hogares en que se aplicaría la escala. Al interior de cada casa, se seleccionó al azar un individuo de edad igual o

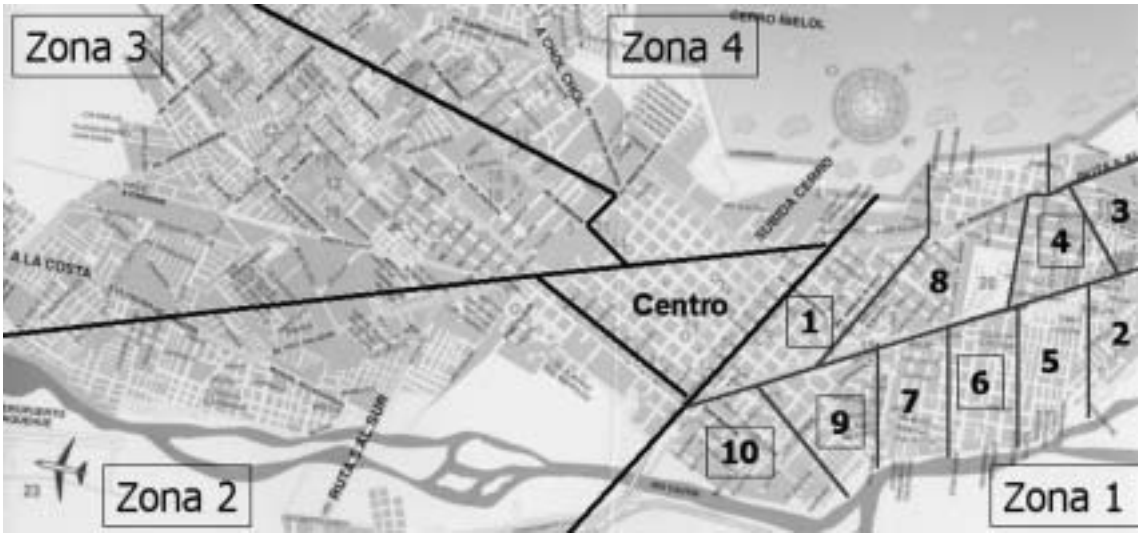

Figura 1. Subdivisión de la ciudad de Temuco para la ulterior aleatorización por conglomerados. Se puede apreciar a modo de ejemplo, la aleatorización por conglomerados de la zona 1. Los recuadros en negritas representan las subzonas estudiadas, en las que se levantaron mapas para posteriormente aleatorizar manzanas y hogares.

superior a 18 años. Las entrevistas y la aplicación del instrumento de medición fueron realizadas por 6 encuestadores previamente entrenados para tal efecto, como también para aleatorizar y determinar criterios de inclusión y exclusión de los encuestados. En las ocasiones en que en el hogar seleccionado se encontraba deshabitado, los encuestadores volvieron en una segunda oportunidad. Si este hecho volvía a repetirse, o si en el hogar seleccionado no se encontraban sujetos que cumplieran los criterios de elegibilidad, el hogar se substituía por aquel que estuviera inmediatamente contiguo a la derecha del seleccionado. Los sujetos considerados enfermos por la escala se enviaban a control al centro de salud que por asignación geográfica le correspondía, para recibir educación al respecto y someterse a estudios complementarios.

5. *Tamaño de la muestra*

La población urbana de Temuco es de 210.587 habitantes, de estos, 172.116 corresponden a sujetos adultos[19]. Con este antecedente, y estimando una prevalencia de ERGE en población general adulta de 30% (cifra obtenida de un pilotaje local[20]), 5% de precisión y un nivel de confianza del 95%, se obtuvo un tamaño de muestra de 322 sujetos para la realización del estudio.

6. *Aspectos éticos*

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera. Los datos obtenidos fueron codificados, de forma tal de asegurar la confidencialidad de los participantes.

7. *Plan de análisis*

Después del análisis exploratorio de los datos, se aplicó estadística descriptiva con cálculo de promedios, desviación estándar, medianas y rangos. Se calculó además la prevalencia de síntomas de RGE y de ERGE en la población estudiada. Posteriormente y con el objeto de estudiar asociación entre ERGE y otras variables, se aplicó estadística analítica con modelos bivariados (Chi^2 de Pearson y exacto de Fisher para variables dicotómicas y t-test para la comparación de variables continuas) y un multivariado mediante la utilización de modelos de regresión logística múltiple.

RESULTADOS

Se entrevistó un total de 364 sujetos procedentes de las subzonas seleccionadas, 231 mujeres (63,5%) y 133 hombres (36,5%), de promedios de edad, peso y estatura de 41,7 años, 69,3 kilos y 163 cm respectivamente. La distribución por zonas se esquematiza en la Tabla 1.

La prevalencia de ERGE fue de 52,8%, siendo el síntoma regurgitación el más frecuentemente reportado (59,5%). La frecuencia reportada de los síntomas que componen la escala se detalla en la Tabla 2.

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE SUJETOS ENCUESTADOS EN LAS DIFERENTES ZONAS (n= 364)

Zona	*Nº sujetos encuestados*	*%*
1	91	25,0
2	90	24,7
3	99	27,2
4	84	23,1
Total	364	100,0

Al comparar la prevalencia de ERGE en las distintas zonas encuestadas, no se verificaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Por otra parte, se constató que el 12,6% de los encuestados que fueron considerados enfermos por el instrumento, utilizaban antiácidos para el control de síntomas; un 66% de éstos sujetos jamás habían consultado en un centro de salud por sus síntomas; más de un quinto de ellos reconocieron consumir alcohol al menos una vez por semana; y más de un 10% de individuos con ERGE admitieron tener el hábito de fumar al menos una vez por semana, pero en variadas cantidades de cigarrillos por vez (Tabla 4).

Se verificó asociación estadísticamente significativa entre la existencia de ERGE y género femenino; y entre ERGE y consumo de alcohol (p= 0,001 y p= 0,005 respectivamente).

DISCUSIÓN

¿Por qué realizar un estudio de prevalencia de ERGE en población general? Se podría decir que la ERGE representa un problema de la salud pública ya que es una enfermedad frecuente[1,2,5,11-13,15,16,20], y existe un riesgo significativo de generar morbilidad asociada que implica costos sustanciales en hospitalizaciones y terapéuticas especializadas (se estima que la prevalencia de esofagitis por reflujo es probablemente de un 5 a 10% de los individuos que acuden a consultorios y policlínicas[21]; que la estenosis secundaria puede pesquisarse en un 10% de los pacientes con síntomas; que la metaplasia de Barrett puede encontrarse entre un 4,5% y 20% de los pacientes sintomáticos, y que la incidencia de adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett es de 1:52[22-24]). Afortunadamente la mortalidad atribuible es baja, habiéndose consignado tasas de hasta 1 muerte por cada 100.000 pacientes, incluyéndose entre éstas, aquellas relacionadas con procedimientos quirúrgicos[2,11,22-24]. Entonces, derivado de esta idea, queda de manifiesto la relevancia de conocer la prevalencia de ERGE en la población general, cuestión poco estudiada y difundida entre los profesionales de la salud. En este

Tabla 2

FRECUENCIA DE SÍNTOMAS EN SUJETOS PESQUISADOS POSITIVOS PARA ERGE (n= 364)

Síntoma	*Nº sujetos que lo refieren*	*%*
Pirosis#	169	46,4
Regurgitación#	217	59,6
Disfagia*	96	26,4
Dolor torácico&	95	26,1
Tos nocturna&	117	32,1
Disfonía*	98	26,9
Asma*	70	19,2

Independiente de la frecuencia temporal en que lo perciba el sujeto encuestado. Según la escala aplicada, estos pueden tener una frecuencia diaria, semanal o mensual (#); permanente u ocasional (&); presente o ausente (*) [18].

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE ERGE VERIFICADA EN LA POBLACIÓN ENCUESTADA EN LAS DIFERENTES ZONAS (n= 364)

Zona	*Nº sujetos encuestados*	*Prevalencia (%)*
1	91	52,6
2	90	50,9
3	99	53,4
4	84	51,8
Total	364	52,8

Tabla 4

DESCRIPCIÓN DE LA FRECUENCIA DE ALGUNOS HÁBITOS PESQUISADOS (n= 364)

Variables	*Nº sujetos que lo refieren*	*%*
Consumo de antiácidos	46	12,6
Consumo de bloqueadores H2	35	9,6
Utilización de centros de salud	124	34,1
Consumo de tabaco*	52	14,3
Consumo de alcohol&	86	23,6

*Consumo de ésta sustancia en forma diaria, media cajetilla o más.

&Consumo de ésta sustancia al menos una vez por semana.

escenario, se puede intervenir a través de campañas de educación profesional y poblacional, maniobra que redundará en un incremento de la capacidad de pesquisa y diagnóstico, hechos que permiten actuar de forma más oportuna en términos de terapéutica, acción fundamental no sólo en el alivio sintomático, sino que en la prevención de morbilidad y complicaciones, hecho que tiende indudablemente a un mejor aprovechamiento de los recursos sanitarios. Por otra parte, siendo la ERGE una enfermedad no infecciosa, no presentar variaciones estacionales, ni estar sujeta a otras variables de tendencia secular, se supone que la frecuencia y consulta motivada por ella se mantiene relativamente estable dentro de un lapso de tiempo relativamente largo[1,2,25,26]. Este hecho, permite que basado en estimaciones previas, los administradores sanitarios puedan tomar medidas sanitarias al menos en el mediano plazo.

Este estudio es el primero realizado con esta metodología en población general urbana en nuestro país y que determina la prevalencia de ERGE como un constructo y no como frecuencia de síntomas; por lo que, y salvaguardando potenciales diferencias étnicas, socioculturales y económicas, podría ser una herramienta a considerar en otras ciudades chilenas, pues puede marcar al menos tendencias en las prevalencias particulares de cada localidad.

Existe un estudio previo en nuestro país, cuyo objetivo fue explorar la prevalencia de síntomas esofágicos sugerentes de ERGE y de otros síntomas gastrointestinales en grupos de "población adulta chilena", para lo cual se encuestó un grupo de familiares o amigos de pacientes hospitalizados tomados al azar. Sin embargo, no existe una población blanco claramente identificada, no hay evidencias de alguna forma de muestreo ni de estimación del tamaño de la muestra necesaria a estudiar, de lo que se desprende que la muestra estudiada no sería representativa de la "población adulta chilena". Por otra parte, en este estudio, se utilizó un instrumento de medición, del que no se mencionan criterios de validación ni estudios de confiabilidad. Así, fueron encuestados 300 sujetos, y se reportaron frecuencias de pirosis, regurgitación y disfagia de 59%, 23% y 18% respectivamente[5]. Estas cifras son algo diferentes a la frecuencia de síntomas encontrada en nuestro estudio, pues en éste, se hace patente que el síntoma regurgitación es más frecuente que la pirosis, acercándose al 60% de la población encuestada y con ERGE, con distinta periodicidad de aparición.

En los últimos años se han publicado dos artículos atingentes e interesantes. Uno de ellos, se realizó en población general de la región de Wellington (Nueva Zelanda); en este, se utilizó un cuestionario previamente validado, que se aplicó a una muestra de 1000 sujetos, seleccionada al azar de los registros electorales, consultando no sólo por síntomas de reflujo, sino que además por dispepsia y calidad de vida; no obstante ello, y con un porcentaje de respuesta apenas superior al 80%, determinaron una prevalencia de dispepsia de 34,2% y de reflujo de 30%, 69% de los cuales utilizaban los servicios médicos para consultar por su problema de salud; encontraron además asociación entre los síntomas de RGE y hábito de fumar, no así con las variables edad, ingesta de alcohol ni aspirina[27]. En el segundo estudio en cuestión, realizado en población general belga, se aplicaron técnicas de muestreo y posterior aleatorización, encuestando personalmente a un total de 2000 sujetos, a quienes se consultó por pirosis y ardor epigástrico junto a otras preguntas de interés, sin embargo no se utilizó un instrumento de medición apropiado. No obstante, se encontró una prevalencia de pirosis de 28%, la que no se distribuyó en forma homogénea a lo largo del país; 56% de los sujetos con pirosis habían consultado (incluso 45% de ellos ya se habían estudiado con endoscopia digestiva) y 59% tomaba medicación indicada (hechos radicalmente opuestos a nuestra realidad)[28].

Analizada críticamente la información científica relacionada, se ponen de manifiesto los siguientes hechos: escasez de literatura atingente y carencias metodológicas en los estudios evaluados. Este último punto, dice relación con: la población blanco (las muestras suelen ser poco representativas de la población blanco, y rara vez se menciona el tipo de muestreo utilizado o la determinación del tamaño de la muestra, lo que redunda en una inapropiada generalización de los resultados); el instrumento de medición (en la mayor parte de los estudios no existen evidencias de validación ni estudios de confiabilidad del instrumento utilizado); y, sesgos propios de este tipo de estudios (no existen evidencias de la aplicación de herramientas metodológicas tendientes a minimizar potenciales sesgos).

Finalmente, parece necesario hacer énfasis en algunas ideas respecto de este estudio. En primer lugar, nos llamó la atención la elevada prevalencia encontrada de ERGE, la que superó nuestras expectativas (este hecho nos permitiría incluso recalcular el tamaño de la muestra necesario para la conducción de futuras investigaciones al respecto). Junto con la alta prevalencia encontrada, es llamativo el hecho que ésta es homogénea en los distintas zonas encuestadas, las que como se planteó en

la metodología representan de alguna forma distintas realidades socioeconómicas de nuestra ciudad, hecho que hace pensar que la ERGE no se asociaría con este tipo de elementos. En segundo término, nos parece de interés buscar alguna explicación a las asociaciones verificadas. Con el género femenino se explica debido a que en la muestra encuestada hubo mayor representación femenina, sin embargo, estudios anteriores relacionados, han encontrado una tendencia similar[28,29]. Algo similar se ha observado con la ingestión de alcohol[30,31], a pesar que otros discrepan de esta asociación[27]. Por último, nos parece importante señalar algunos lineamientos futuros que se desprenden de los datos obtenidos. En primer lugar, pretendemos continuar incrementando la muestra hasta llegar a un 99% de intervalo de confianza de forma tal de disminuir la probabilidad de error tipo α en la estimación de prevalencia; terminar de contactar a aquellos sujetos considerados enfermos en el transcurso de la encuesta con los centros de salud de la red sanitaria de la ciudad, de modo tal de conocer la prevalencia de la asociación entre positividad para ERGE y esofagitis endoscópica, hecho que en conjunto con la educación necesaria a la población relacionada con medidas generales y dietéticas, nos permitiría intervenir la historia natural de la enfermedad y evitar complicaciones posteriores.

REFERENCIAS

1. Howard PJ, Heading RC. Epidemiology of gerd. World J Surg 1992; 16: 288-93.
2. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gerd. Digestion 1992; 51 suppl 1: 24-9.
3. Mold JW, Reed LE, Davis AB, Allen Ml, Decktor Dl, Robinson M. Prevalence of gastroesophageal reflux in elderly patients in a primary care setting. Am J Gastroenterol 1991; 86: 965-70
4. Raiha LJ, Impivaara O, Seppala M, Sourander LB. Prevalence and characteristics of symptomatic gastroesophageal reflux disease in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1209-11.
5. Csendes A, Valenzuela J, Becker P, Arraztoa Ja, Medina E. Prevalencia de síntomas esofágicos y gastrointestinales en adultos chilenos. Rev Méd Chile 1989; 117: 146-9.
6. Bohmer CJ, Klinkenberg-knol EC, Niezen-De Boer RC, Meuwissen SG. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 187-90.
7. Ho KY, Kang JY, Viegas OA. Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy: a prospective study among singaporean women. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1020-6.
8. Anderson JE, Yim KB, Crowell MD. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Adv Perit Dial 1999; 15: 75-8.
9. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke Gr 3rd, Pedersen Nl. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology 2002; 122: 55-9.
10. Collings Kl, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, Bemben M, Miner PB. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 730-5.
11. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. Ann Med 1995; 27: 67-70.
12. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: prevalence, incidence and natural history. Eur J Epidemiol 1994; 10: 559-66.
13. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976; 21: 953-6.
14. Ruth M, Mansson Y, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 73-81.
15. The Gallup Organization. Gallup survey on heartburn across america. Princeton, NJ: March 24,1988.
16. Madisch A, Weihs C, Schlaud M, Heimann D, Meyer H, Hotz J. The body-mass-index has no impact on the frequency of typical reflux symptoms. Results of a nationwide telephone-based informing campaign in germany. Zentralbl Chir 2002; 127: 1064-7.
17. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Designing a new study: cross sectional and case-control studies, in designing clinical research. Hulley sb and cummings sr (eds). 1st ed, Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1988; 75-86.
18. Manterola C, Muñoz S, Grande L, Bustos L. Initial validation of a questionnaire for detecting gastroesophageal reflux disease in epidemiological. J Clin Epidemiol 2002; 55: 1041-5.
19. Ine. Censo poblacional 2002. Http://www.ine.cl
20. Manterola C, Pérez O. Prevalencia de síntomas de reflujo gastroesofágico en una población de estudiantes universitarios. Rev Chil Cir 1998; 50: 513-7.
21. Trimble Kc, Douglas S, Pryde A. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 1995; 40: 1098-1104.
22. Howard Pj, Heading Rc. Epidemiology of gerd. World J Surg 1992; 16: 288-93.
23. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. N Engl J Med 1985; 313: 857-60.
24. Hameeteman W, Tygat GN, Houthoff HJ, Van Den Tweel JG. Barrett´s esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. Gastroenterology 1989; 96: 1249-51.
25. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol S, Bordas Jm, Grande L, Pera C. Predictive factors of the long

term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: Six-year follow up of 107 patients. Gut 1994; 35: 8-14.
26. Galmiche JP, Bruley DV. Symptoms and disease severity in gastroesophageal reflux disease. Scand J gastroenterol 1994; 29(suppl); 201: 62-68.
27. Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. N Z Med J 2000; 113: 178-81.
28. Louis E, Delooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, *et al.* Heartburn in belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 279-84.
29. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (digest). Scand J Gastroenterol 1999; 231: 48-54.
30. Wang JH, Luo JY, Dong L, Gong J, Tong M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in xi'an of northwest china. World J Gastroenterol 2004; 10: 1647-51.
31. Rosaida Ms, Goh Kl. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial asian population: a prospective, endoscopy based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 495-501.