



**CONSORCI SANITARI
DEL MARESME**

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

AVALUACIÓ CLÍNICA I FISIOPATOLÒGICA DEL REFLUX GASTROESOFÀGIC ÀCID ASSOCIAT A LA COLELITIASI I POSTCOLECISTECTOMIA

**Tesi presentada per Marta del Bas i Rubia
per optar al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia**

Programa de Doctorat en Cirurgia

HOSPITAL DE MATARÓ
Servei de Cirurgia General i Digestiva

Abril de 2015

FACULTAT DE MEDICINA
Departament de Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona

**Tesi doctoral dirigida per
Dr. Pere Clavé i Civit
Dr. Xavier Suñol i Sala
Prof. Xavier Rius i Cornadó**

PERE CLAVÉ i CIVIT, Director Acadèmic de Recerca i Innovació del Consorci Sanitari del Maresme, coordinador de la Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives de l'Hospital de Mataró i Professor associat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona; **XAVIER SUÑOL i SALA**, Cap de Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme i Doctor en Cirurgia per la Universitat de Barcelona; i **XAVIER RIUS i CORNADÓ**, Catedràtic del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Fan constar que:

La memòria titulada “**Avaluació clínica i fisiopatològica del reflux gastroesofàgic àcid associat a la colelitiasi i postcolecistectomia**” presentada per **Marta del Bas i Rubia** per optar al grau de Doctor i realitzada en el marc del Grup d'Investigació CIBERHED CSdM-UAB ha sigut efectuada sota la seva direcció i amb el finançament del Fondo de Investigación Sanitario del Ministerio de Sanidad y Consumo (FISS PI/020662), autoritzant la seva presentació per a ser jutjada per el tribunal corresponent.

I per a què així consti, firmen la present.

Hospital de Mataró, abril de 2015.

Dr Pere Clavé i Civit
Director de la Tesi

Dr Xavier Suñol i Sala
Director de la Tesi

Prof Xavier Rius i Cornadó
Director de la Tesi

La imatge de la portada correspon a un registre de pH-metria de 24h de dos canals (5cm i 15cm per sobre de l'EEI) d'un pacient de l'estudi que mostra episodis de reflux gastroesofàgic en el període postprandial amb bon aclariment esofàgic i sense episodis de reflux nocturns.

AGRAÏMENTS

El meu agraïment al Dr. Xavier Suñol per haver cregut en mi des del primer dia, per la seva inestimable ajuda en tot el què he fet i perquè sense ell ara no seria la cirurgiana que sóc.

Al Dr. Pere Clavé per fer-me descobrir la vessant científica de la cirurgia i per la seva paciència i insistència que han fet que aquesta tesi sigui possible.

Als meus companys cirurgians de l'Hospital de Mataró per haver-me fet descobrir la cirurgia i permetre'm gaudir-la al seu costat i en especial al Dr. Pep Feliu, sempre incansable, per transmetre'm una petita part de la seva il·lusió per tot allò quirúrgic.

Als residents, als meus residents, tots petits i grans alhora per les hores compartides dins i fora de l'hospital i en especial a la Sara per ensenyar-me que els sentiments sempre tenen un lloc.

Al Servei de Recerca i Estadística per estar sempre disposats a col·laborar, a fer i refer estadístiques i a explicar el perquè de tot plegat.

A tot el personal d'infermeria que ha format part del servei de Proves Funcionals Digestives i que ha participat en el treball de camp, en especial a la Lucia Medina per la persistència en la recerca dels malalts.

Al Carles per ser company de viatge i recordar-me sempre que la vida s'ha de viure al màxim dins i fora de l'hospital. Al Nil i al Pol per fer-me la mare més feliç del món.

Als meus pares per ser com sóc, per educar-me en l'esforç i la constància amb la il·lusió d'arribar al cim. Al Dani per fer-me riure, per recolzar-me en tots els projectes i per fer-se sentir tan a prop malgrat estar tan lluny. A l'Anna per fer-me sentir la millor germana gran. A tots dos per ser els meus GDC. I a la iaia Maria perquè faci el què faci sempre em mira amb bons ulls.

A les meves amigues de tota la vida, la Mònica, la Carla, la Cèlia i la Mei, perquè sempre hi són, a prop o lluny, cada dia o cada tres mesos i perquè sé que sempre hi seran.

A tots vosaltres, moltes gràcies.

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

L'objectiu d'aquesta tesi és determinar la prevalença i caracteritzar la relació entre la litiasi vesicular i la colecistectomia per laparoscòpia i el reflux gastroesofàgic (RGE) àcid. Objectius secundaris que permeten assolir el principal són traduir i validar un qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic i determinar la seva sensibilitat, especificitat i precisió diagnòstica per al diagnòstic clínic de reflux, avaluar mitjançant mètodes clínics (el qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent validat) i mètodes funcionals (pH-metria de 24h i manometria esofàgica) la prevalença de reflux gastroesofàgic en pacients amb colelitiasi i en pacients colecistectomitzats per via laparoscòpica i comparar aquesta prevalença amb la d'un grup control (pacients amb hèrnia o hemorroides) pre i postintervenció; i finalment, mesurar la capacitat de buidament vesicular dels pacients amb colelitiasi mitjançant ecografies seriades.

A partir d'una població de 120 pacients derivats a l'Hospital de Mataró per sospita de reflux gastroesofàgic es determina la sensibilitat, especificitat i precisió diagnòstica del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent traduït al català. S'administra el qüestionari i posteriorment es realitza una pH-metria de 24h i/o una fibrogastrososcòpia com a gold standard per confirmar o descartar el diagnòstic de reflux objectivant que el qüestionari clínic té una sensibilitat del 82,2% i una especificitat del 60,6% amb el punt de tall de 4,5 punts a partir del qual es fa el diagnòstic de reflux gastroesofàgic, considerant-se una bona eina diagnòstica amb una àrea sota la corba de 0,81.

Amb el qüestionari de símptomes validat es calcula la prevalença de reflux gastroesofàgic a un grup de 135 pacients amb colelitiasi i a un grup control (71 pacients amb hèrnia o hemorroides) objectivant que els pacients amb colelitiasi obtenen de mitjana una puntuació molt més alta en el qüestionari de símptomes que el grup control (7,3 vs 2,8; $p < 0,05$) i, per tant, la prevalença de reflux en els pacients amb litiasi vesicular és major que en els pacients controls (71,9% vs 28,2%; $p < 0,001$). Al realitzar les proves funcionals digestives a una part dels pacients amb colelitiasi s'objectiva que, de mitjana, els 63 pacients estudiats presenten un pH<4 més del 7,9% del temps de registre (considerant-se patològic a partir del 4%) i que la prevalença de reflux segons la pH-metria és del 54%. La manometria esofàgica mostra una pressió mitjana de l'EEL i una longitud dins dels paràmetres de la normalitat.

A 128 pacients amb colelitiasi se'ls hi realitza un estudi de buidament vesicular objectivant que el 60% presenten un buidament >50% en resposta a una ingesta de prova i, per tant, són contractors. La resta, un 40%, són no contractors. Partint de la base que els pacients no contractors presenten alteracions del buidament vesicular que poden augmentar l'alliberació de colecistocinina i, per tant, induir RGE, s'administra el qüestionari de símptomes objectivant que tant els pacients contractors com els no contractors obtenen una puntuació elevada (7,3 vs 7,2, $p = 0,947$). Tampoc existeixen diferències en cap dels paràmetres avaluats a la pH-metria de 24h ni a la manometria.

Al repetir l'estudi en els postoperatori, s'observa que els pacients colecistectomitzats obtenen en el qüestionari de símptomes una puntuació superior que els pacients intervinguts d'hèrnia o hemorroides (5,3 vs 1,2, $p < 0,001$) i que la prevalença de reflux és del 47,8% en el grup d'estudi i del 11,8% en el grup control ($p < 0,001$). Al realitzar la pH-metria de 24h en un subgrup de pacients colecistectomitzats s'objectiva que, de mitjana, els pacients presenten un pH<4 el 8,1% del temps de registre i que la prevalença de reflux segons la pH-metria és del 51,6%. La manometria, igual que preoperatoriament, no mostra alteracions significatives.

En conclusió, els pacients amb colelitiasi tenen una prevalença de (RGE) elevada i molt superior a la del grup control i malgrat disminuir després de la intervenció, aquesta persisteix alta, tant des del punt de vista clínic com funcional. Els nostres resultats suggereixen que existeix una intensa associació entre la litiasi vesicular, els símptomes postcolecistectomia i el RGE.

SUMMARY OF THE THESIS

The objective of this thesis is to determine the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with cholelithiasis and laparoscopic cholecystectomy and characterize the relationship between them. And Secondary objectives that help achieve the first are to translate and validate a reflux symptom questionnaire (Carlsson-Dent Questionnaire) and determine its sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in the clinical diagnosis of reflux; to determine the prevalence of gastroesophageal reflux by clinical methods (the questionnaire) and functional methods (ambulatory pH monitoring and esophageal manometry) in patients with cholelithiasis and laparoscopic cholecystectomy and compare this prevalence pre- and postintervention with that of a control group (patients with hernia or hemorrhoids); and finally, to measure gallbladder emptying with serial ultrasounds in patients with cholelithiasis.

The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the Carlsson-Dent Questionnaire translated into Catalan was determined on a population of 120 patients referred to Mataró Hospital for suspected GERD. First, the Catalan translation of the questionnaire was given to the patient and then an esophageal pH monitoring and/or a fibrogastroscopy was performed to confirm or rule out the diagnosis of reflux. The questionnaire was found to have a clinical sensitivity of 82.2% and a specificity of 60.6%, using a cutoff point of 4.5 for the diagnosis of GERD and thus can be considered a good diagnostic tool with an area under the curve of 0.81.

Using the validated symptom questionnaire, the prevalence of GERD was estimated in a group of 135 patients with cholelithiasis and in a control group of 71 patients with hernia or hemorrhoids. Patients with cholelithiasis scored much higher than the control group (7.3 vs 2.8; $p < 0.05$) showing that the prevalence of reflux those patients was greater than in the controls (71.9% vs 28.2%; $p < 0.001$). Functional methods were tested on a subgroup of 63 patients with cholelithiasis and it was found that the average of the group presented a $\text{pH} < 4$ more than 7.9% of the recording time ($> 4\%$ is considered pathological), giving a prevalence of reflux by pH-metry of 54%. Esophageal manometry indicated that the average pressure and the length of the lower oesophageal sphincter (LOS) were within the parameters of normality.

A study of gallbladder emptying was made on 128 patients with cholelithiasis and found that 60% emptied more than 50% in response to ingestion of a test meal and were therefore considered to be contractors. The remaining 40% were considered non-contractors. Assuming that patients with cholelithiasis have abnormal gallbladder emptying that increases the release of cholecystokinin which in turn increases the number of transient relaxations of the LOS with the presence of GERD, the translated questionnaire was administered and found that both, contractors and non-contractors, scored high (7.3 vs 7.2, $p = 0.947$). There were no differences between the parameters in the pH-metry or manometry either.

When repeating the study in patients after surgery, cholecystectomy patients scored higher in the translated questionnaire than the control group (5.3 vs 1.2, $p < 0.001$) and the prevalence of reflux was 47.8% in the study group and 11.8% in the control group ($p < 0.001$). When pH-metry was performed on a subgroup of cholecystectomy patients, they had, on average, a $\text{pH} < 4$ for 8.1% of the registration time and the prevalence of reflux by pH-metry was 51.6%. Manometry, as in the preoperative group, showed normal LOS pressure and length.

In conclusion, patients with cholelithiasis had a high prevalence of reflux, much higher than the control group, which remained high from both clinical and functional perspectives despite decreasing after intervention. Our results suggest a strong association between cholelithiasis, post-cholecystectomy symptoms and GERD.

PUBLICACIONS I CONGRESSOS

- Alta prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic en pacients amb colelitiasi i postcolecistectomia. P. López, M. del Bas, J. Feliu, A. Bianchi, R. Almenara, M. Serra-Prat, E. Palomera, X. Suñol, P .Clavé. VII Jornada de Recerca Sanitària en el Maresme. Juny 2004. Calella

- Elevada prevalencia de síntomas de reflujo gastroesofágico en pacientes con colelitiasis. M. del Bas, P. López, J. Feliu, A. Bianchi, R. Almenara, M. Serra, E. Palomera, X. Suñol, P .Clavé. XXV Congreso Nacional de Cirugía. Noviembre 2004. Madrid.

- Elevada prevalencia de síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes con colelitiasis. M. del Bas, P. López, J. Feliu, A. Bianchi, R. Almenara, M. Serra, E. Palomera, X. Suñol, P .Clavé. XIX Reunión Nacional del Capítulo Español de la International Society for Diseases of the Esophagus (I.S.D.E.) conjunta con la Sección Esófago-Gástrica de la Asociación Española de Cirujanos (A.E.C.). Maig 2005. Alcorcón.

- Estudio de la fisiopatología de la asociación entre la litiasis vesicular y el reflujo gastroesofágico. Annex 5. M del Bas, P López, L Medina, J Feliu, A Bianchi, LA Hidalgo, X Suñol, P Clavé. XXVI Congreso Nacional de Cirugía. Noviembre 2006. Madrid.

- Elevada prevalença de reflux gastroesofàgic en pacients amb colelitiasi i en pacients colecistectomitzats. M del Bas, E Palomera, M Serra, X Suñol, P Clavé. XXII Congrés de la societat Catalana de Digestologia. Febrer 2013. Tarragona.

ÍNDEX

1. Abreviatures	1
2. Introducció	3
2.1. Actualització bibliogràfica	3
2.2. Fisiopatologia de la colelitiasi	10
2.2.1. Anatomia de la vesícula biliar	10
2.2.2. Fisiologia de la vesícula biliar	12
2.2.3. Activitat motora de la vesícula biliar: buidament i ompliment	12
2.2.4. Composició de la bilis	14
2.2.5. Patogènia dels càlculs biliars	15
2.3. Fisiopatologia del reflux gastroesofàgic	16
2.3.1. Anatomia de la unió esofagogastrica	16
2.3.2. Fisiopatologia del RGE	20
2.4. Mètodes de diagnòstic del reflux gastroesofàgic	24
2.4.1. Mètodes clínics	24
2.4.2. Mètodes radiològics	26
2.4.3. Mètodes endoscòpics	28
2.4.4. Exploracions funcionals digestives	30
2.4.4.1. Manometria esofàgica	30
2.4.4.2. pH-metria de 24 hores	31
3. Hipòtesi de treball	35
4. Objectiu del treball	37
4.1. Objectiu principal	37
4.2. Objectius secundaris	37
5. Disseny experimental	39
5.1. Avaluació de la validesa diagnòstica del qüestionari clínic de síntomes de reflux gastroesofàgic àcid	43

5.2. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els grups d'estudi: pacients amb colelitiasi i grup control	44
5.2.1. Estudis de fisiologia esofàgica en pacients amb colelitiasi: manometria esofàgica i pH-metria de 24h	45
5.2.2. Estudi funcional de la vesícula biliar en pacients amb colelitiasi	45
5.3. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els pacients intervinguts: colecistectomitzats per laparoscòpia i controls (operats d'hèrnia o hemorroides)	46
5.3.1. Estudi de fisiologia esofàgica en pacients colecistectomitzats: manometria esofàgica i pH-metria de 24h	47
5.4. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els grups d'estudi, colelitiasi i control: pre i post-intervenció	48
6. Material i mètode	49
6.1. Validació del qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic	49
6.2. Aplicació del qüestionari de símptomes en els grups d'estudi: colelitiasi i control	52
6.3. Estudis de fisiologia esofàgica i estudi funcional de la vesícula biliar en pacients amb colelitiasi	53
6.4. Aplicació del qüestionari de símptomes als pacients intervinguts: colecistectomitzats i controls	55
6.5. Anàlisi estadística	56
7. Apèndix metodològic	59
7.1. Estudis de fisiologia esofàgica	61
7.1.1. Manometria esofàgica	61
7.1.1.1. Metodologia per localitzar l'EEI	61
7.1.1.2. Representació gràfica de la funció motora	62
7.1.1.3. Registre de peristalsis esofàgica normal	64
7.1.1.4. Registre de peristalsis esofàgica patològica	65
7.1.2. pH-metria de 24h	66
7.1.2.1. Metodologia per la correcte localització del catèter .	66

7.1.2.2. Registre normal: RGE àcid fisiològic	67
7.1.2.3. Registre amb RGE lleu postprandial sense RGE nocturn i bon aclariment esofàgic	68
7.1.2.4. Registre amb RGE moderat postprandial amb RGE nocturn i bon aclariment esofàgic	69
7.1.2.5. Registre amb RGE sever postprandial amb RGE nocturn i alteració de l'aclariment esofàgic	70
7.2. Estudi funcional de la vesícula biliar	71
7.2.1. Càlcul de diàmetres vesiculars	71
7.2.2. Disseny experimental per l'estudi del buidament vesicular .	72
7.2.3. Ecografia seriada de pacient contractor	73
7.2.4. Ecografia seriada de pacient no contractor	74
8. Resultats	75
8.1. Paràmetres epidemiològics	75
8.1.1. Característiques generals	75
8.1.2. Estudi de validació del qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic	78
8.1.3. Estudi dels pacients amb colelitiasi i dels pacients control	80
8.2. Avaluació de la validesa diagnòstica del qüestionari clínic (SUBESTUDI 1)	83
8.3. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els grups d'estudi: colelitiasi i control (SUBESTUDI 2)	87
8.4. Comparació de la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic entre els grups de l'estudi de validació i els grups d'estudi (colelitiasi i control)	89
8.5. Proves funcionals digestives en els pacients amb colelitiasi	97
8.5.1. Estudis de fisiologia esofàgica: pH-metria de 24h i manometria esofàgica (SUBESTUDI 3)	97
8.5.2. Estudi funcional de la vesícula biliar en els pacients amb colelitiasi (SUBESTUDI 4)	102
8.6. Valoració del qüestionari de símptomes i de les proves funcionals digestives en funció del grau de buidament vesicular .	105

8.7. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els pacients intervinguts: colecistectomitzats i controls (SUBESTUDI 5)	110
8.8. Proves funcionals digestives en els pacients colecistectomitzats (SUBESTUDI 6)	112
8.9. Estudi de la prevalença de reflux gastroesofàgic en els grups d'estudi (colelitiasi i control) pre i postintervenció (SUBESTUDI 7)	114
8.9.1. Grup colelitiasi	114
8.9.2. Grup control	122
9. Discussió	125
9.1. Estudi de validació del qüestionari de símptomes	129
9.2. Estudi clínic preoperatori	133
9.2.1. Proves funcionals digestives. Fisiopatologia del RGE associat a colelitiasi	135
9.3. Estudi clínic postoperatori	142
9.3.1. Proves funcionals digestives. Fisiopatologia del RGE associat a la colecistectomia	143
9.4. Estudi comparatiu pre i postintervenció	144
9.4.1. Pacients amb colelitiasi	145
9.4.2. Pacients controls	148
9.5. Limitacions de l'estudi	149
9.6. Síntesi	152
10. Conclusions	153
11. Bibliografia	155
12. Annexes	169
12.1. Qüestionari de símptomes de reflux de Carlsson-Dent originari	169
12.2. Quadern de recollida de dades i qüestionari de símptomes de reflux de Carlsson-Dent traduït al castellà	171
12.3. Full de recollida de dades de la pH-metria de 24h i dieta recomanada (català i castellà)	177

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

INTRODUCCIÓ

Figura 1. Patró d'alliberament de la CCK	9
Figura 2. Anatomia de la vesícula biliar	11
Figura 3. Anatomia de la unió esofagogastrica	16
Figura 4. Control neural de l'EEI i de la crura diafragmàtica	18
Figura 5. Efecte de la colecistocinina en el RGE i en les relaxacions transitòries de l'EEI	19
Figura 6. Perfil de pressió de l'EEI	20
Figura 7. Patrons de motilitat esofàgica associats a episodis de reflux	23
Figura 8. TEGD on s'observa una hèrnia de hiat amb reflux del contrast baritat	27
Figura 9. Classificació de Los Angeles per a l'esofagitis	29
Figura 10. Representació gràfica de la Classificació de Los Angeles	29
Figura 11. Registre de pH-metria de 24 hores de dos canals (5cm i 15cm per sobre de l'EEI)	34

MATERIAL I MÈTODE

Figura 12. Representació geomètrica d'un cilindre el·líptic	55
--	----

RESULTATS

Figura 13. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels grups de validació del qüestionari	84
Figura 14. Representació de la corba ROC de la precisió diagnòstica del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent	85

Figura 15. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels pacients amb colelitiasi i pels controls	87
Figura 16. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi	89
Figura 17. Efecte del gènere en la puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi	91
Figura 18. Efecte de l'hèrnia de hiat en la puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi	94
Figura 19. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels dos subgrups de pacients amb colelitiasi determinats per la pH-metria de 24h	99
Figura 20. Evolució del buidament vesicular segons buidament màxim. Diferenciació entre contractors i no contractors	103
Figura 21. Evolució del buidament vesicular segons buidament màxim. Diferenciació entre quartils	104
Figura 22. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels dos subgrups de pacients amb colelitiasi en funció del buidament vesicular	106
Figura 23. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el postoperatori	110
Figura 24. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el grup de colelitiasi, pre i postoperatòriament	115
Figura 25. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el grup control, pre i postoperatòriament	122

Taula 1. Antecedents patològics dels pacients de l'estudi	77
Taula 2. Antecedents patològics dels pacients de l'estudi separats per grups	81
Taula 3. Sensibilitat i Especificitat del qüestionari de símptomes de RGE	86
Taula 4. Prevalença de RGE en els grups d'estudi	98
Taula 5. Prevalença de RGE en els grups d'estudi i en els grups de validació	92
Taula 6. Efecte del gènere en la prevalença de RGE en els grups d'estudi	92
Taula 7. Efecte de l'hèrnia de hiata en la prevalença de RGE en els grups d'estudi	95
Taula 8. Estudi de regressió lineal per les variables de gènere, hèrnia de hiata i colelitiasi	95
Taula 9. Estudi de regressió logística per les variables de gènere, hèrnia de hiata i colelitiasi	96
Taula 10. Resultats de la pH-metria de 24h en els pacients amb colelitiasi	98
Taula 11. Representació dels resultats obtinguts a la pH-metria i al qüestionari de símptomes	100
Taula 12. Representació dels resultats de la manometria segons la pH-metria de 24h	101
Taula 13. PH-metria de 24h en els pacients amb colelitiasi segons el seu buidament vesicular	108
Taula 14. Resultats de la pH-metria de 24h en els pacients colecistectomitzats	112
Taula 15. Taula de contingència dels pacients amb colelitiasi, pre i postoperatòriament, segons el qüestionari de símptomes de RGE	116

Taula 16. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24h en els pacients amb colelitiasi, pre i postintervenció	117
Taula 17. Taula de contingència dels pacients amb colelitiasi, pre i postoperatòriament, segons la pH-metria de 24h	118
Taula 18. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24h en els pacients contractors, pre i postintervenció	119
Taula 19. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24h en els pacients no contractors, pre i postintervenció	120
Taula 20. Taula de contingència dels pacients control, pre i postoperatòriament	123

1. ABREVIATURES

MRGE malaltia per reflux gastroesofàgic

RGE reflux gastroesofàgic

FGS fibrogastrososcòpia

E EI esfínter esofàgic inferior

CCK colecistocinina

ATPasa adenosinatrifosfatasa

EES esfínter esofàgic superior

DIGEST The Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study

TEGD trànsit esofagogastroduodenal

IBP's inhibidors de la bomba de protons

IWGCO International Working Group for the Classification of Reflux Oesophagitis

MNM manometria

Kcal kilocaloria

ROC receiver operating characteristic

HTA hipertensió arterial

AVC accident vascular cerebral

Pt punts

PSA antigen prostàtic específic

AUC area under curve

2. INTRODUCCIÓ

2.1 ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

La litiasi vesicular i la malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE) són malalties digestives molt prevalents que afecten a més del 15% de les persones de mitjana edat de la població general. Encara que l'associació entre aquestes dues malalties ha estat reconeguda epidemiològicament des de fa molts anys, no es coneix la prevalença, la fisiopatologia de l'associació ni la transcendència del tractament clínic d'aquests pacients. L'aparició del reflux gastroesofàgic (RGE) després d'una colecistectomia és un tema encara menys conegut i més controvertit del qual tampoc es coneix la seva prevalença ni la seva fisiopatologia.

Estudis clínics realitzats a la dècada dels 60 i 70 ja van establir que el 34-50% de pacients amb litiasi vesicular presentaven símptomes típics de RGE (regurgitació àcida i piroso) suggerint ja en aquell moment que devia existir un mecanisme fisiopatològic que justificués l'associació. A més, menys del 50% d'aquests pacients milloraven la seva simptomatologia després de la colecistectomia. *Rhind and Watson* van objectivar l'any 1968 que els pacients amb patologia de la vesícula biliar sovint referien dispèpsia representada amb desconfort epigàstric postprandial, sensació de plenitud i regurgitació de líquid àcid a la boca amb piroso i que aquests símptomes esofàgics es curaven amb la colecistectomia¹. Anteriorment, *Rains* havia suggerit que aquests símptomes estaven relacionats amb l'estómac i l'esòfag i, per tant, calia buscar una associació entre la disfunció d'aquests òrgans i la de la vesícula biliar². En els mateixos anys, *Capper et al.* van determinar que els símptomes esofàgics eren causats per la inflamació de la vesícula biliar la qual afecta al duodè provocant un ili local i/o incompetència pilòrica el què comporta reflux biliar a l'estómac i a l'esòfag³. La incompetència pilòrica i la regurgitació van ser demostrats radiològicament per *Johnson* l'any 1972 en pacients amb malaltia de la vesícula biliar que es queixaven de símptomes esofàgics⁴. *Rhind and Watson* també van objectivar que els símptomes de RGE eren menys freqüents en homes,

contràriament al què s'observa en els pacients entre 50 i 60 anys on la incidència de regurgitació àcida i pirosi és màxima¹. *Suotham* proposava l'any 1969 que és possible que els pacients amb patologia biliar tinguin cert grau de retenció gàstrica ja sigui per espasme pilòric o ili de la segona part del duodè, secundari a la inflamació de la vesícula biliar, afavorint això el RGE⁵; i contràriament a *Barker*⁶, conclouïa en el seu estudi publicat al *British Journal of Surgery* que la colecistectomia podia millorar els símptomes de reflux. Estudis més recents en pacients amb colelitiasi en els que el diagnòstic de RGE s'estableix objectivament mitjançant una pH-metria de 24 hores reporten una prevalença de RGE patològic del 20-35%, percentatge molt superior al de la població general. A aquesta mateixa conclusió arriba *Berhane* en un estudi molt més recent, l'any 2006, quan objectiva que la majoria dels pacients amb colelitiasi refereixen, a més de dolor a l'hipocondri dret, símptomes d'indigestió, principalment reflux o dispèpsia⁷.

Per tant, són diversos els estudis que suggereixen l'existència d'una relació entre la colelitiasi i el RGE malgrat que actualment es desconeix el mecanisme fisiopatològic de l'associació entre aquestes dues entitats. En els anys 50 es va descriure la Tríada de Saint en la qual s'associen l'hèrnia de hiata, la colelitiasi i la diverticulosi colònica. Malgrat l'existència clínica d'aquesta entitat s'ha discutit molt sobre el seu significat i el de la seva associació sense obtenir resultats concloents^{8,9}.

Un altre autor que realitza treballs en la mateixa línia és *Portincasa* que estudia el buidament vesicular i el buidament gàstric en pacients amb colelitiasi asimptomàtica objectivant un volum residual vesicular més gran i un buidament gàstric menor i més lent que els pacients que no tenen colelitiasi i conclou que els pacients amb colelitiasi asimptomàtica presenten alteracions de la motilitat gàstrica i vesicular així com RGE patològic en la pH-metria de 24 hores, fet que apunta a l'existència d'alteracions funcionals múltiples en el tracte gastrointestinal alt en aquells individus amb colelitiasi^{10,11}. Posteriorment, un treball realitzat a partir de l'estudi del buidament vesicular conclou que els pacients amb una fracció d'ejecció vesicular inferior al 35% milloren dels seus

síntomes després de la colecistectomia, que la discinèsia biliar i la colelitiasi formen part d'un sol espectre de patologia vesicular que respon a la colecistectomia i, finalment, que existeix una associació entre la disfunció vesicular i la malaltia per reflux gastroesofàgic¹².

El primer estudi prospectiu que demostra canvis en la incidència de RGE de forma objectiva com a conseqüència de la colecistectomia és el de *Jazrawi* a l'any 1993. Malgrat que presenta algunes limitacions en el disseny, descriu, pre i postintervenció, la simptomatologia que refereixen els pacients amb colelitiasi i els resultats objectivats en la manometria esofàgica, la pH-metria de 24 hores i la FGS. Concretament, el 30% dels malalts refereixen símptomes de reflux abans de la intervenció, percentatge que augmenta fins al 40% després de la colecistectomia. Pel que refereix a la pH-metria, el 35% dels pacients presenten RGE, representat amb un score de DeMeester >15, incrementant-se al 73% després de la intervenció ($p < 0,002$). En la manometria esofàgica no s'observen diferències estadísticament significatives. I en les troballes endoscòpiques, es passa d'un 22% de pacients, preoperatòriament, amb troballes histològiques d'esofagitis per reflux a un 51% després de la colecistectomia ($p < 0,05$). Paral·lelament s'observa que l'índex de funció esofàgica mostra una disminució significativa en els pacients amb pH-metria alterada postintervenció el que suggereix l'existència d'una disminució de la competència de l'EEI malgrat que la incompetència d'aquest no apareix en tots els casos de reflux. Totes aquestes dades porten a l'autor a concloure que la colecistectomia altera els mecanismes fisiològics del tracte gastrointestinal al podent comportar a llarg termini alteracions a nivell de l'esòfag i l'estómac¹³. Uns anys abans, *Ros* publica un estudi prospectiu realitzat amb 130 pacients amb colelitiasi provinents d'un hospital universitari de Barcelona amb característiques demogràfiques semblants als inclosos en el present estudi en els quals se'ls hi realitza una entrevista personal abans de la intervenció quirúrgica i dos anys després on es recull la simptomatologia actual. S'observa que gairebé la meitat dels pacients colecistectomitzats presenten als dos anys una varietat de símptomes que han requerit assistència mèdica el que

suggereix la presència d'una malaltia intestinal funcional associada a la colelitiasi¹⁴.

Al voltant dels anys 90, apareixen una sèrie d'estudis que suggereixen de nou l'existència d'una relació entre la patologia biliar i el reflux gastroesofàgic, concretament objectiven l'existència de MRGE en els pacients colecistectomitzats. L'inconvenient d'aquests estudis són les limitacions metodològiques que presenten ja sigui pel fet de ser retrospectius, no controlats i/o treballar amb mostres poblacionals massa petites^{15,16,17,18,19}. No és fins a l'any 2010 quan es publica un estudi prospectiu controlat realitzat en més de 300 pacients que descriu l'associació entre la colecistectomia i els símptomes de reflux. Mitjançant l'administració de 2 qüestionaris de símptomes validats, administrats pre i postintervenció en els pacients amb colelitiasi i en els diagnosticats d'hèrnia, s'objectiva que els scores de reflux del grup d'estudi són més alts que els del grup control però, tot i així, la colecistectomia no incrementa els símptomes de RGE²⁰. En la mateixa línia, l'any 2001 ja es publica un estudi cas-control realitzat amb més de 1000 pacients que conclou que ni la colelitiasi ni la colecistectomia suposa un factor de risc per a la presència de MRGE o hèrnia de hiat²¹.

La colecistectomia és una de les intervencions més freqüents en el nostre medi només superada per la cirurgia de les hèrnies abdominals²². La incidència del procediment en els països occidentals assoleix les 150 colecistectomies anuals/100.000 habitants²³. A Catalunya, amb una població de més de 7,5 milions d'habitants, es practiquen més de 12000 colecistectomies anuals, el 86% de les quals es realitzen per laparoscòpia²⁴. A l'Hospital de Mataró es realitzen unes 300 colecistectomies a l'any de les quals el 84% es realitzen per via laparoscòpica. La morbiditat associada a la colecistectomia és del 6.3%²⁵ i dues terceres parts dels pacients romanen completament asimptomàtics després de la intervenció però un terç dels pacients presenten un conjunt de símptomes funcionals crònics de moderada intensitat anomenat síndrome postcolecistectomia per a la qual requereixen atenció mèdica amb freqüència. Per tant, s'haurien d'identificar abans de la intervenció aquells

pacients amb simptomatologia de presumpte origen biliar com a grup de risc de persistència dels símptomes després de la colecistectomia²⁶. Un estudi realitzat en el nostre medi (Hospital Clínic de Barcelona) va demostrar que la prevalença de la síndrome postcolecistectomia als dos anys de la intervenció era del 47%²⁷. Altres estudis han determinat la cronicitat de la síndrome, els símptomes de la qual poden seguir identificant-se fins a més de 20 anys després de la intervenció²⁸.

Els pacients colecistectomitzats tenen un augment del reflux biliar i de suc pancreàtic des del duodè a l'estómac i una major incidència de MRGE. Per tant, és possible que aquests pacients tinguin un major risc de reflux duodenogastroesofàgic, el qual ha estat considerat com un important factor en el desenvolupament de complicacions de la MRGE i, freqüentment, s'ha objectivat en pacients amb esofagitis erosiva^{29,30,31,32}. Alguns estudis en rates han demostrat que la tripsina i els àcids biliars del líquid duodenal són especialment citotòxics i carcinogènics per la mucosa esofàgica³³. Recentment s'ha demostrat un increment moderat en el risc de presentar adenocarcinoma d'esòfag (neoplàsia que s'associa al reflux gastroesofàgic i a l'esòfag de Barret) després de la colecistectomia; observació epidemiològica que s'ha relacionat amb l'elevada prevalença de reflux duodenogàstric i gastroesofàgic que presenten els pacients colecistectomitzats³⁴.

La majoria dels treballs que han estudiat i caracteritzat el tipus de símptomes que s'engloben sota el terme de síndrome postcolecistectomia descriuen que dos dels més freqüents, la piroisi i la regurgitació àcida, són característics del RGE^{6,26,27,28,35}. A més, diversos estudis realitzats durant la dècada dels 90 han demostrat mitjançant la pH-metria de 24 hores un increment de la prevalença i de la severitat del reflux gastroesofàgic àcid després de la colecistectomia. En una sèrie de 37 pacients sotmesos a colecistectomia oberta, la prevalença de RGE patològic diagnosticat per pH-metria es va duplicar als tres mesos de la intervenció, assolint una prevalença en el postoperatori del 73%¹³. Aquest augment de la prevalença de RGE no pot atribuir-se a canvis anatòmics induïts pel procediment quirúrgic ja que en un

estudi randomitzat es va objectivar que l'exposició esofàgica a l'àcid gàstric (pH<4) es va duplicar als tres mesos de la colecistectomia tant si es realitzava a través de laparotomia com de laparoscòpia i sense que s'observessin canvis en la pressió mitja de l'esfínter esofàgic inferior a cap dels dos grups¹⁸. Aquests dos últims autors suggereixen que la fisiopatologia del RGE àcid postcolecistectomia ha de buscar-se en una alteració del control neurohumoral de la motilitat de l'esfínter esofàgic inferior (EEI) causada per l'alteració del flux postprandial de bilis com a conseqüència de la desaparició de la vesícula biliar. Aquests autors citen, entre altres, dos dels nostres estudis (*Clavé P, Gastroenterology 4:A649, 1996; Clavé P. Gastroenterology 115:597-604, 1998*) per assenyalar a la hormona gastrointestinal colecistocinina (CCK), hormona secretada per les cèl·lules enterocromafins del duodè, com a possible mitjançera de l'efecte sobre l'EEI^{36,37}. És conegut que la CCK exògena disminueix la pressió de l'EEI i augmenta les relaxacions transitòries d'aquest. *Clavé et al.* van objectivar que la CCK endògena augmenta el RGE postprandial a través d'augmentar el nombre de relaxacions transitòries de l'EEI i de disminuir la pressió postprandial d'aquest. Aquestes accions semblen estar mitjançades per receptors tipus CCK-A localitzats fora de l'esfínter³⁸. Un estudi realitzat en gossos conclou que la bilis produeix un feedback negatiu sobre l'alliberació de CCK i neurotensina. Posteriorment, els mateixos autors objectiven en humans que la ingesta de colestiramina (resina que actua a la llum intestinal unint-se als àcids biliars impeding la seva funció emulsionadora de greixos i per tant, la seva absorció) augmenta l'alliberació de CCK i la contracció vesicular com a resposta a la ingesta de triglicèrids o aminoàcids^{39,40}. Malgrat això, es desconeix la fisiopatologia del reflux gastroesofàgic postcolecistectomia.

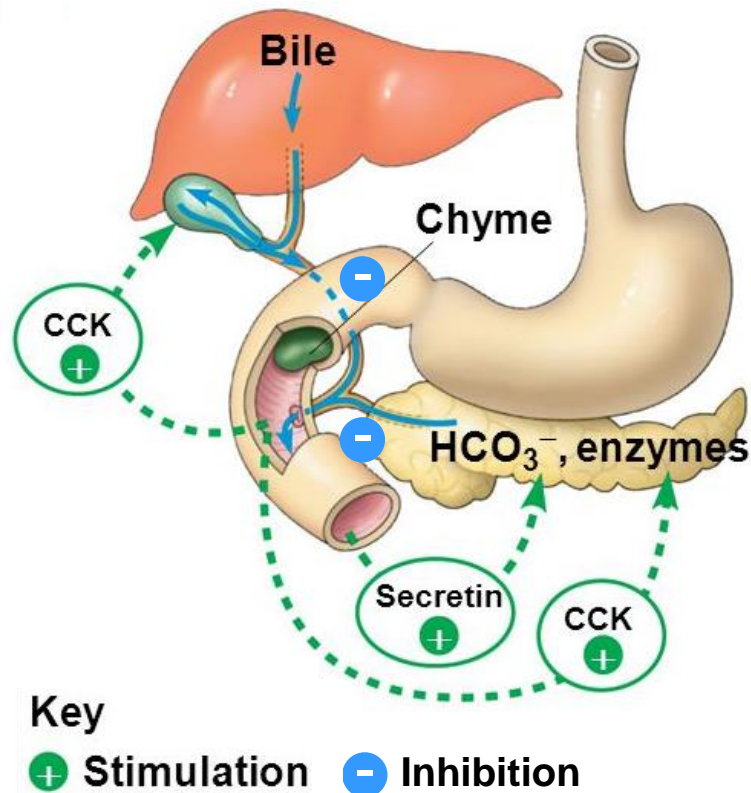


Figura 1. Patró d'alliberament de la CCK. Modificat de *Campbell Biology, ninth edition*.

Diversos autors han definit dos grups de pacients amb colelitiasi: aquells que la seva vesícula biliar es contrau de manera normal, igual que la dels voluntaris sans, i per tant són sensibles a la CCK endògena (anomenats contractors) i aquells pacients la vesícula dels quals respon parcialment als estímuls de la CCK (anomenats no contractors). S'ha objectivat que els receptors de CCK de la vesícula dels pacients amb colelitiasi estan estretament relacionats amb la motilitat vesicular; per tant, una disminució en el nombre de receptors de CCK pot ser el primer esglaió en la patogènesi de la litiasi biliar produint una disminució de la motilitat vesicular⁴¹. L'alteració en el buidament vesicular dels pacients amb colelitiasi provoca increments en l'alliberació de CCK ja que no es produeix el feedback negatiu de les sals biliars sobre les cèl·lules enterocromafins del duodè.

2.2 FISIOPATOLOGIA DE LA COLELITIASI

L'aparició de la laparoscòpia i l'ús d'aquesta tècnica per tractar la patologia biliar ha comportat un interès creixent en la litiasi biliar. Durant molts anys es va pensar que els càlculs biliars de colesterol eren conseqüència d'una alteració del metabolisme hepàtic però s'ha vist que la patogènia és multifactorial i conseqüència d'una sèrie d'interaccions dinàmiques entre la vesícula biliar i el fetge²². La prevalença de la colelitiasi és variable i existeixen diferències segons el país i la població estudiada. En el món occidental augmenta amb l'edat i és major en les dones que en els homes tot i que aquesta diferència tendeix a disminuir amb l'edat. Entre el 15 i el 25 % de les dones adultes de la població general i el 7-15 % dels homes tenen litiasi vesicular⁴².

2.2.1 ANATOMIA DE LA VESÍCULA BILIAR

La vesícula biliar és un òrgan buit que es troba a la cara inferior del fetge. Té una capacitat mitjana de 50ml i forma de sac. Es divideix en diferents parts: fons, cos, infundíbul i coll, el qual es continua amb el conducte cístic que és una estructura tubular que comunica la vesícula amb el colèdoc permetent el pas de la bilis en direcció al duodè. La principal irrigació de la vesícula és a través de l'artèria cística, branca de l'artèria hepàtica dreta en el 80% dels casos. El drenatge venós és variable i acostuma a desembocar a la branca dreta de la vena porta. La paret de la vesícula biliar té una innervació abundant per fibres simpàtiques i parasimpàtiques; el dolor ve mitjançat per les simpàtiques i l'estímul motor per la contracció de la vesícula mitjançant el nervi vague.

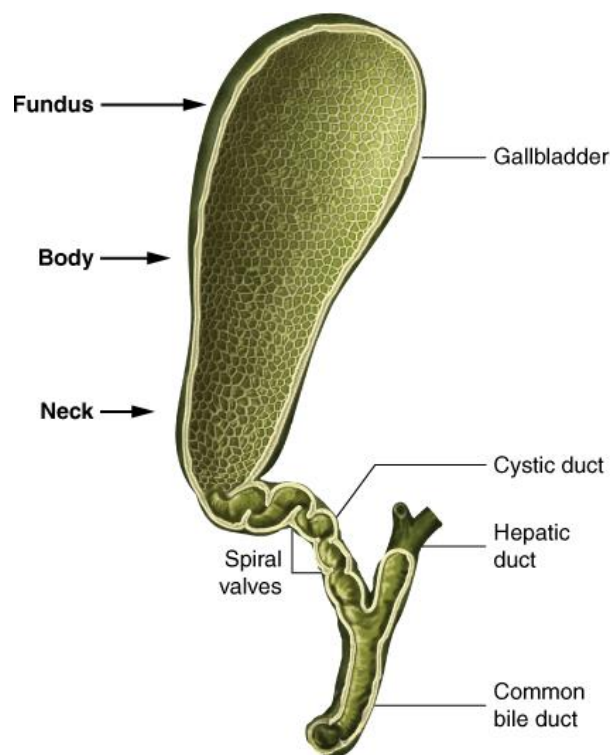
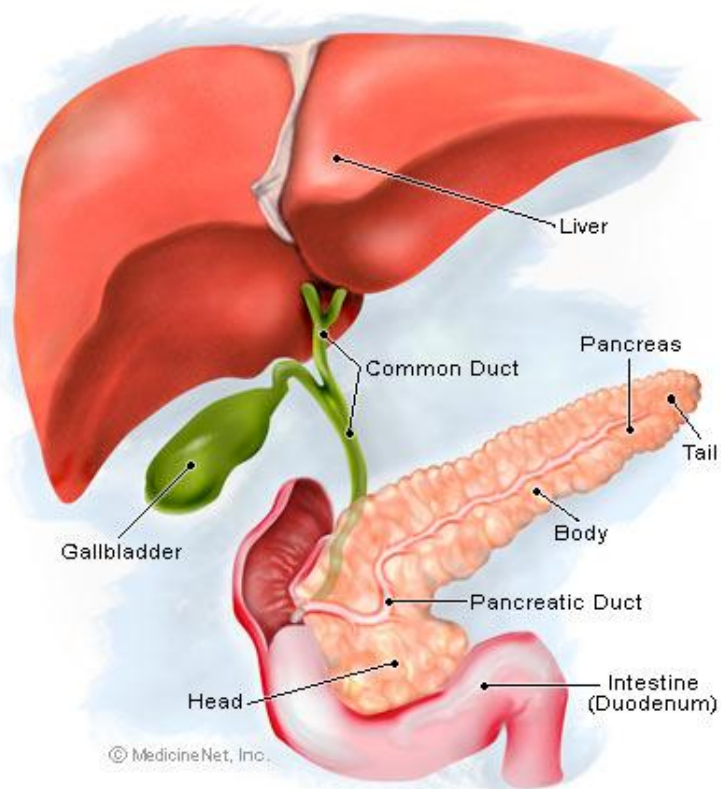


Figura 2. Anatomia de la vesícula biliar. *Handbook of critical care and Emergency Ultrasound.*

2.2.2 FISIOLOGIA DE LA VESÍCULA BILIAR

La vesícula biliar actua com un òrgan d'emmagatzematge i com una bomba motora regulant mitjançant la seva contracció i relaxació el flux dels àcids biliars al duodè.

Una de les principals funcions de la vesícula biliar és concentrar la bilis per absorció de sodi i aigua. El ió travessa la membrana del costat de la llum vesicular contra un gradient electroquímico i surt activament a través de la membrana basolateral mitjançant una bomba ATP-asa de Na⁺-K⁺ dependent d'energia. L'aigua segueix un procés passiu relacionat amb el transport actiu de soluts.

Malgrat que la vesícula biliar és, principalment, un òrgan d'absorció, ocasionalment secreta muc, concretament en situacions patològiques com en la formació de càlculs biliars.

2.2.3 ACTIVITAT MOTORA DE LA VESÍCULA BILIAR: BUIDAMENT I OMLIMENT

En condicions normals, el fetge secreta uns 1000ml de bilis diàriament. La taxa de secreció no és constant i varia al llarg del dia principalment en relació a la ingesta. La bilis secretada per el fetge en el període interdigestiu no segueix un trajecte constant; ocasionalment flueix cap a la vesícula, altres vegades directament cap al duodè o cap als dos llocs de forma simultània.

L'ompliment vesicular durant el període interdigestiu està relacionat amb l'esfínter d'Oddi que dificulta la sortida de bilis cap al duodè incrementant la pressió en el colèdoc i facilitant el flux de bilis cap a la vesícula. Però tot i que aquest és el principal mecanisme no és l'únic ja que existeix ompliment vesicular després d'haver realitzat una esfinterotomia.

Probablement existeix cert grau de buidament constant de la vesícula biliar però, no obstant, la ingesta d'aliments i l'alliberació de la hormona duodenal colecistocinina constitueixen el principal estímul per al buidament de la vesícula. Els factors que originen l'ompliment i el buidament inclouen hormones, mecanismes neurals i mecànics. L'alteració de l'activitat motora normal de la vesícula biliar i de les vies biliars altera la cinètica del flux de la bilis i de la circulació enterohepàtica dels àcids biliars, relacionant-se amb la formació de càlculs biliars i amb un grup heterogeni de trastorns coneguts com a discinèsia biliar.

La vesícula biliar pot promoure la formació de càlculs a causa de la seva hipomotilitat i de la secreció de factors de nucleació com les mucoproteïnes. La morfologia de la vesícula biliar afavoreix que els cristalls de colesterol es dipositin en el fons. I a més, s'ha vist que la paret vesicular dels pacients amb colelitiasi allibera més quantitat de precursors de les prostaglandines el que indueix relaxació i estasi vesicular⁴³. Totes aquestes circumstàncies permeten el dipòsit de sals càlciques que junt amb la bilirubina i les mucoproteïnes vesiculars podrien actuar com agents nucleadors, precursors de la precipitació i posterior litiasi.

Les proteïnes i la major part dels aliments estimulen la secreció de CCK per part del duodè però són els lípids el factor inductor més potent. Poc després d'iniciar-se l'alliberació de la hormona en resposta a una ingesta, la vesícula biliar comença a contraure's, correlacionant-se els valors sèrics de CCK amb el grau de contracció i buidament de la vesícula i assolint el màxim, gairebé el 80%, als 90-120 minuts després d'haver-se realitzat la ingesta.

S'han identificat receptors de CCK en el múscul llis de la vesícula biliar. I malgrat aquesta hormona és l'estímul primari per a la contracció de la vesícula biliar també s'ha demostrat que la motilina, la secretina, la histamina i les prostaglandines tenen efectes variables en el procés contràctil.

El factor neural que regula principalment l'activitat motora de la vesícula biliar és l'estimulació colinèrgica a través del nervi vague. Clínicament s'ha objectivat que la vagotomia troncal redueix el buidament vesicular i augmenta la freqüència de càlculs biliars.

2.2.4 COMPOSICIÓ DE LA BILIS

La bilis és una solució complexa constituïda principalment per aigua (82%), sals biliars, lípids i electròlits que secreten els hepatòcits. El contingut proteínic de la bilis és relativament baix però pot augmentar durant la formació de càlculs biliars. Els principals soluts orgànics que es troben a la bilis són sals biliars, colesterol i fosfolípids.

Les sals biliars són solubles a l'aigua i actuen a la bilis solubilitzant el colesterol gràcies a la capacitat que tenen per organitzar-se en micelis. Els fosfolípids biliars són exclusivament lecitines, molt poc solubles en aigua i que s'organitzen a la bilis en forma de vesícules. El colesterol és pràcticament insoluble a l'aigua mentre que a la bilis es manté en solució gràcies a l'agregació amb les molècules dels àcids biliars i de les lecitines.

Quan la concentració de colesterol a la bilis sobrepassa el dentell de la seva solubilitat en micelis i vesícules es pot produir la seva precipitació en forma de cristalls de monohidrat de colesterol.

2.2.5 PATOGÈNIA DELS CÀLCULS BILIARS

La colelitiasi és una malaltia caracteritzada per la presència o formació de càlculs a la vesícula biliar.

Existeixen diferents tipus de càlculs que responen a una diferent etiologia. Les substàncies que els integren estan presents a la bilis o són sals derivades d'aquesta, en diferent proporció. Les característiques del càlculs són importants perquè les seves diferències condicionen la probabilitat d'eliminar-los⁴⁴.

Segons la substància predominant en la seva composició es classifiquen en:

- càlculs de colesterol: en els països occidentals, ho són el 70% dels càlculs. La seva patogènia és multifactorial i conseqüència d'una sèrie d'interaccions dinàmiques entre la vesícula biliar i el fetge. És imprescindible per a la seva formació la sobresaturació biliar de colesterol.

- càlculs de bilirubinat càlcic (anomenats de pigment): la seva composició pot ser molt variable i es subdivideixen en "bruns" i "negres". Són càlculs de forma irregular, de mida petita, que a més de bilirubina tenen carbonats, fosfats i, inclús, un 20% de colesterol. Els "bruns" tenen aspecte i consistència característica i apareixen típicament en la població asiàtica⁴⁵. Els negres i els de colesterol es formen a la bilis estèril contràriament als bruns que apareixen en la bilis no estèril⁴⁴.

2.3 FISIOPATOLOGIA DEL REFLUX GASTROESOFÀGIC

2.3.1 ANATOMIA DE LA UNIÓ ESOFAGOGÀSTRICA

Tres components formen la unió esofagògica: l' esfínter esofàgic inferior, la crura diafragmàtica (pilars diafragmàtics) i la valva anatòmica entre l' esòfag i l' estómac.

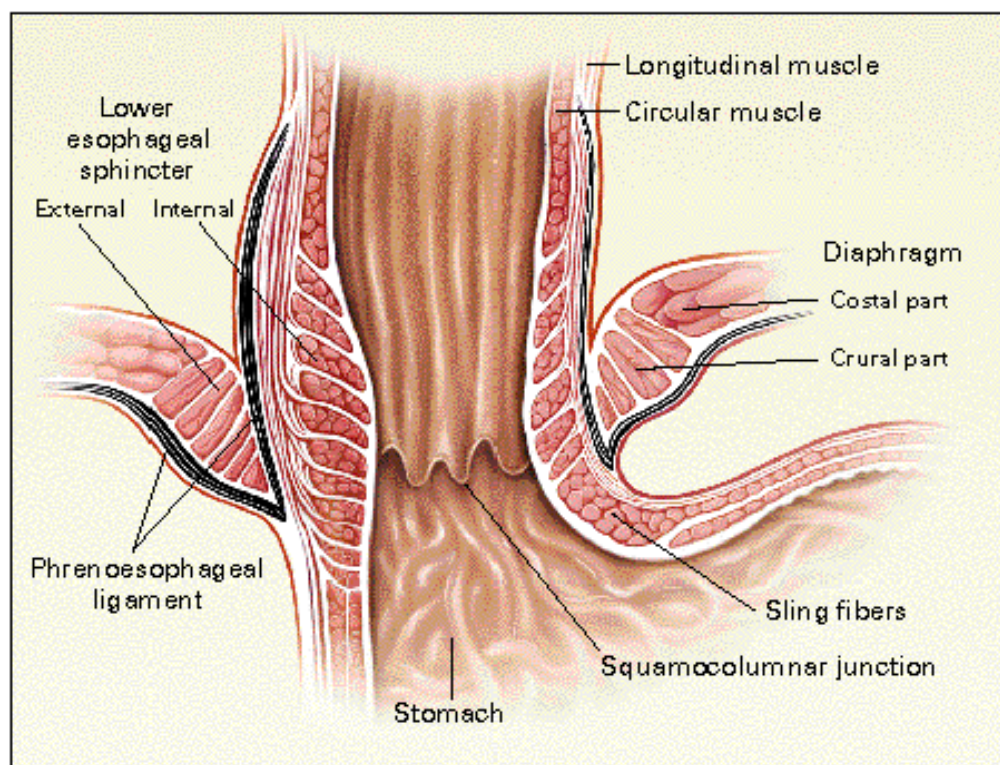


Figura 3. Anatomia de la unió esofagògica. *Mittal RK. NEJM. 1998*

L' esòfag és un tub muscular que s' inicia com a continuació de la faringe i acaba a l' estómac. A l' extrem proximal es troba el múscul cricofaríngic que forma una banda muscular transversa contínua les fibres del qual es continuen amb les fibres musculars circulars internes de l' esòfag donant lloc a l' esfínter esofàgic superior (EES). A l' extrem distal es localitza l' esfínter esofàgic inferior (EEI) format per un conjunt de fibres musculars llises disposades en 2 direccions, una transversal i l' altre obliqua. La seva longitud és d' uns 3-4 cm i la seva pressió basal oscil·la entre 12 i 30 mmHg però aquests valors poden variar durant el dia i són modificables en funció d' increments puntuals de la

pressió intraabdominal, de la ingesta de determinats aliments i de la presa de fàrmacs, principalment. L'EEI té un to intrínsec que és modulats per mecanismes neurals i hormonals. Els neurotransmissors adrenèrgics alfa o els bloquejants beta estimulen l'esfínter i els bloquejants alfa i els estimulants beta en disminueixen la seva pressió⁴⁶.

El pilar diafragmàtic dret forma una banda que envolta l'esòfag distal creant un canal hiatal en forma de llàgrima. Aquesta estructura anatòmica serveix com un esfínter extrínsec que augmenta la zona d'alta pressió de l'EEI⁴⁷. Durant les relaxacions transitòries de l'EEI té lloc una pèrdua temporal de l'activitat de la crura diafragmàtica⁴⁸.

En gent sana, la valva anatòmica està present a la unió esofagogastrica i té dues funcions: mantenir la part distal de l'EEI a nivell intraabdominal i mantenir l'angle de His (angle agut entre l'entrada de l'estómac i l'esòfag). Quan aquesta valva anatòmica s'altera i l'EEI es desplaça proximalment pel canal crural, la zona d'alta pressió perd la seva configuració sinèrgica i els dos esfínters (l'EEI i el diafragma) esdevenen més febles⁴⁹. Els episodis de reflux més severos tenen lloc quan l'EEI adopta una posició permanent per sobre del diafragma.

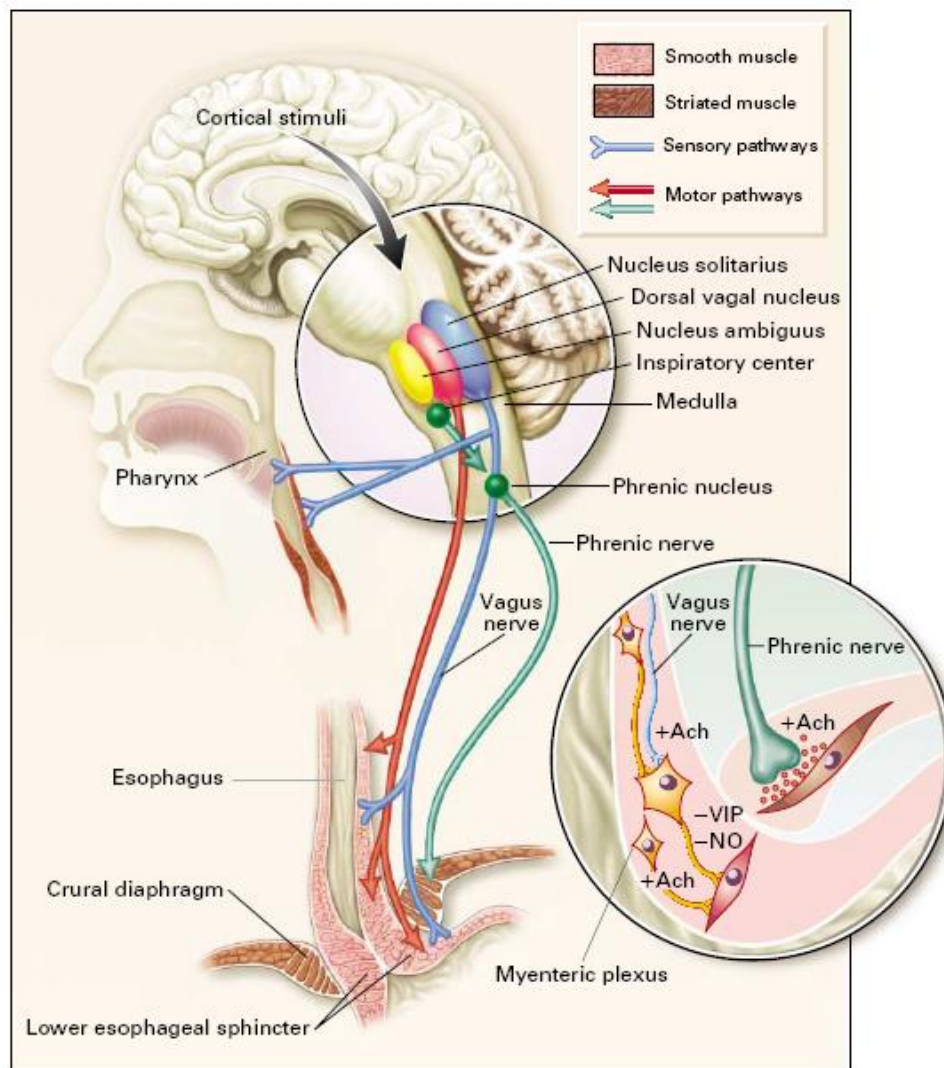


Figura 4. Control neural de l'EEI i de la crura diafragmàtica. *Mittal RK. NEJM. 1998*

Les relaxacions transitòries de l'EEI, mecanisme responsable de la majoria dels episodis de reflux gastroesofàgic en individus sans, són induïdes per un reflex vagal on la informació aferent prové de receptors localitzats en el fundus gàstric i la faringe, s'integra en el sistema nerviós central i s'activen per via eferent les neurones inhibidores no adrenèrgiques no colinèrgiques que relaxen l'EEI⁵⁰. Les relaxacions transitòries apareixen després de la ingesta i de la distensió gàstrica o amb l'estimulació faríngia.

És conegut que la hormona gastrointestinal CCK és un regulador humoral de la pressió de l'EEI i de les relaxacions transitòries de l'EEI. Administracions exògenes d'aquesta hormona disminueixen la pressió de l'esfínter i augmenten el nombre de relaxacions transitòries mitjançant receptors perifèrics. Estudis in vivo amb voluntaris sans mostren que la CCK endògena potencia el reflux gastroesofàgic postprandial a través de l'activació dels receptors CCK-A i intervé en l'efecte que té la ingesta de greixos en el reflux gastroesofàgic i en la pressió de l'EEI³⁷.

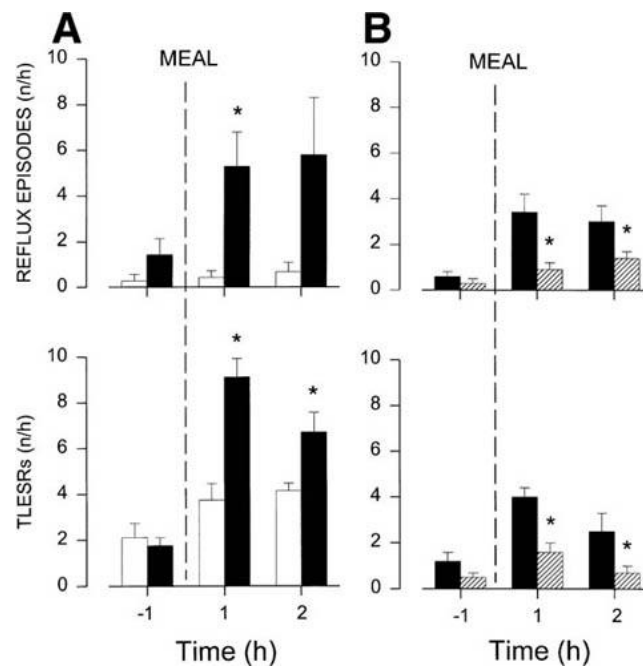


Figura 5. Efecte de la colecistocinina en el RGE i en les relaxacions transitòries de l'EEI (TLESRs). En l'estudi A, l'administració de colestiramina en el menjar dels pacients (■) augmenta el nombre d'episodis de reflux i les TLESRs (□ grup control). En l'estudi B, la loxiglumida (▨), bloquejant dels receptors CCK-A, inhibeix els episodis de reflux postprandials i les TLESRs induïdes per la colestiramina (■).³⁷

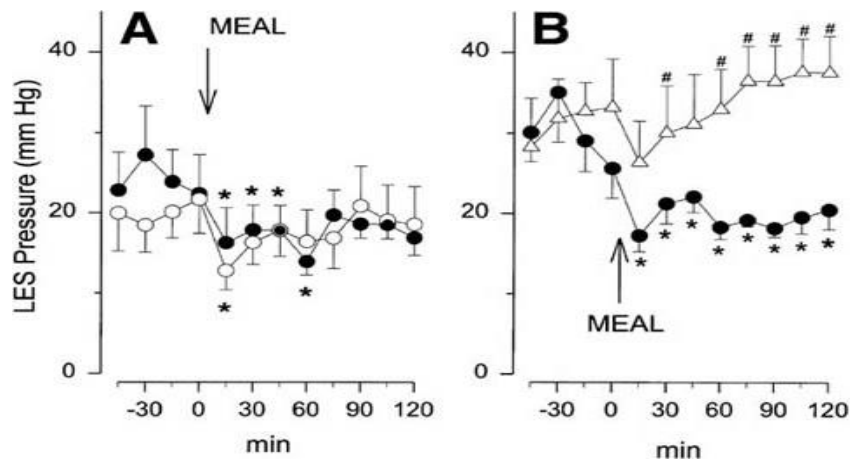


Figura 6. Perfil de pressió de l'EEI. A l'estudi A, la pressió de l'EEI disminueix després de la ingesta tant en el grup control (○) com en el grup que s'ha administrat colestiramina (●). En l'estudi B, la loxiglumida (▲) evita la disminució de la pressió de l'EEI postprandial induïda per la colestiramina (●).³⁷

2.3.2 FISIOPATOLOGIA DEL RGE

El RGE és el pas del contingut gàstric o duodenal cap a l'esòfag a través del càrdies i és un fet fisiològic que té lloc, principalment, en el període postprandial. Quan els episodis de RGE es fan més freqüents i prolongats apareix la malaltia per reflux gastroesofàgic que es produeix com a conseqüència del reflux patològic del contingut gàstric a l'esòfag. El consens de Montreal defineix aquesta malaltia com la condició que apareix quan el reflux del contingut de l'estómac provoca símptomes molestos i/o complicacions⁵¹. Aquesta entitat engloba tot l'espectre de manifestacions del RGE patològic, des dels pacients amb piroisi recurrent sense lesions endoscòpiques fins als que presenten esofagitis greu malgrat estiguin asimptomàtics. L'aparició de la lesió esofàgica ve condicionada per la presència de reflux àcid a nivell esofàgic, per la major o menor capacitat de l'esòfag per aclarir el material refluït i per la capacitat de resistència de la mucosa esofàgica a l'agressió⁵².

La MRGE constitueix, actualment, una de les entitats nosològiques de l'aparell digestiu de major prevalença a la població occidental, concretament representa el 75% de les malalties esofàgiques. Segons les dades de l'estudi

internacional DIGEST⁵³ s'estima que la prevalença de RGE simptomàtic en la població general adulta és del 7%, sent un dels motius de consulta més freqüents^{46,54,55,56}. Dos estudis més recents realitzats al nostre país han establert una prevalença de RGE de fins al 15%⁵⁷ i, anteriorment, un estudi clàssic efectuat per la organització Gallup va establir l'any 2000 una prevalença de MRGE del 18% en la població general havent referit el 40% dels individus entrevistats pirosi un cop al mes. A Àsia aquesta prevalença és inferior al 5%⁵⁸. La creixent prevalença de la MRGE sembla estar relacionada amb el ràpid augment de la prevalença de la obesitat.

Els dos símptomes més típics de la MRGE són la pirosi i la regurgitació. La pirosi es caracteritza per una sensació de cremor dolorosa retroesternal de curta durada (minuts). La pH-metria ha demostrat que aquest símptoma és provocat per l'arribada del contingut gàstric a l'esòfag i que l'interval entre l'episodi de reflux i l'aparició del símptoma és, habitualment, inferior a 1 minut. La regurgitació es defineix com el reflux del contingut gàstric fins a la boca sense nàusees associades⁵⁹. Tot i que el reflux i la pirosi apareixen predominantment durant el dia, preferentment postprandial, també poden aparèixer durant el son; aquest fet està associat a l'esofagitis severa i a la metaplàsia intestinal (esòfag de Barret) i pot conduir a l'alteració del son⁶⁰.

És important diferenciar el reflux gastroesofàgic de la dispèpsia ja que el maneig de les dues entitats difereix considerablement. La pirosi és un símptoma relativament específic del reflux gastroesofàgic i, juntament amb la seva alta prevalença, fa que es separi de la resta de símptomes del tracte gastrointestinal alt. Per contra, existeixen tota una sèrie de símptomes agrupats en la paraula dispèpsia que tenen molt poca especificitat diagnòstica. La identificació de la pirosi permet tractar adequadament als pacients i planificar estratègies concretes pel reflux gastroesofàgic amb una alta probabilitat d'èxit⁶¹. L'avaluació dels símptomes és un aspecte fonamental tant pel maneig clínic com pels assajos clínics. El diagnòstic i la valoració del grau de severitat abans d'iniciar un tractament recau, principalment, en l'avaluació dels símptomes sent igual d'important en la valoració dels resultats després del

tractament. I la millor manera d'obtenir el símptoma predominant en un pacient és mitjançant una entrevista clínica⁶².

Durant les 24h, en persones sanes es presenten episodis ocasionals de reflux gastroesofàgic. Aquest reflux fisiològic és més freqüent durant la vigília i la bipedestació que durant el son i el decúbit. Quan això succeeix, les persones sanes eliminen ràpidament l'àcid gàstric de l'esòfag. Però quan els episodis de reflux es fan més freqüents i prolongats, apareixen símptomes clínics i/o lesions de la mucosa esofàgica passant a ser un reflux gastroesofàgic patològic, el que comporta la malaltia per reflux gastroesofàgic.

Durant molts anys, s'ha pensat que el principal mecanisme responsable de l'aparició del RGE patològic era la hipotonia de l'EEI que es mostra insuficient per a mantenir una adequada barrera antireflux⁶³. Aquesta idea ha canviat arrel de la observació d'una important proporció de pacients amb MRGE que presenten valors de pressió dins la normalitat⁶⁴. Els episodis de reflux gastroesofàgic en pacients sans apareixen gairebé sempre com a resultat de les relaxacions transitòries de l'EEI i aquest també és el principal mecanisme de reflux responsable en els pacients amb MRGE. Per tant, el principal mecanisme de RGE són les relaxacions transitòries de l'EEI associat o no a una alteració de la pressió basal de l'EEI⁶⁵.

Holloway publica un estudi l'any 1997 que mostra com els lípids a nivell duodenal empitjoren el reflux en pacients diagnosticats de MRGE incrementant la proporció de relaxacions transitòries de l'EEI associades a reflux. Mitjançant una manometria esofàgica i una pH-metria realitzada en un grup de pacients sans i en un altre amb esofagitis per RGE objectiva que la ingesta de greixos augmenta el nombre d'episodis de reflux durant les relaxacions transitòries de l'EEI⁶⁶.

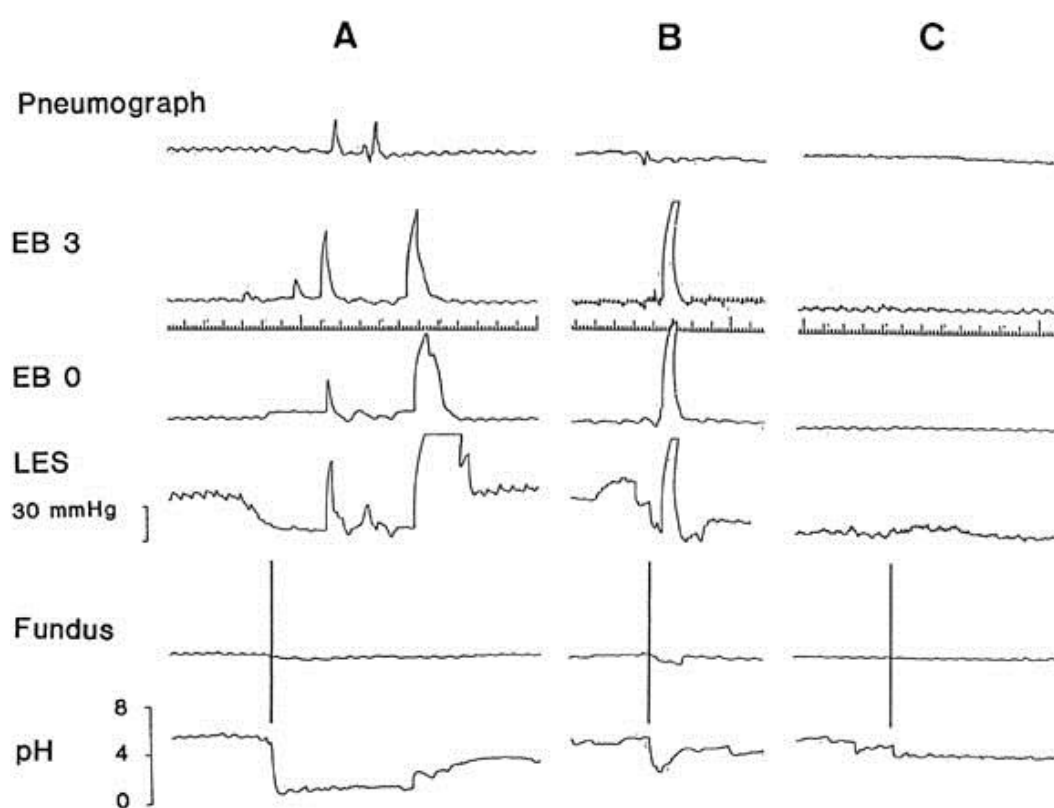


Figura 7. Patrons de motilitat esofàgica associats a episodis de reflux. Episodi associat a relaxació transitòria de l'EEI (A), a relaxació de l'EEI després d'empassar saliva (B) i a EEI hipotònic. *EB 3*, cos esofàgic 3 cm per sobre de l'EEI; *EB 0*, cos esofàgic al marge superior de l'EEI.³⁷

2.4 MÈTODES DE DIAGNÒSTIC DEL REFLUX GASTROESOFÀGIC

El mètodes de diagnòstic de la MRGE que s'utilitzen són necessaris per evitar errors diagnòstics, per identificar possibles complicacions de la MRGE i per avaluar els tractaments empírics fallits. En els dos primers casos, el motiu gira entorn signes d'alarma que suggereixen altres diagnòstics com la malaltia vascular coronària, la colelitiasi, els tumors gàstrics o esofàgics o les esofagitis⁶⁷.

Fa anys, quan la radiologia era l'únic mètode diagnòstic, el RGE era sinònim d'hèrnia de hiat. Posteriorment, amb l'arribada de l'endoscòpia flexible, el RGE s'equiparava amb l'esofagitis. Però actualment, la pH-metria esofàgica ens ha permès definir el reflux gastroesofàgic com la proporció de temps anormalment elevada en la que el pH esofàgic és inferior a 4⁵⁹.

2.4.1 MÈTODES CLÍNICS

Dos dels mètodes clínics més coneguts per al diagnòstic de la MRGE són els qüestionaris de símptomes de Carlsson-Dent i el de Locke III (de la Clínica Mayo). El qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent va ser publicat l'any 1998 i es basa en el reconeixement d'uns símptomes clínics per a diagnosticar la MRGE a través d'un qüestionari de 7 ítems autoadministrat, és a dir, que pot respondre el mateix pacient⁶⁸. Un altre mètode diagnòstic és el qüestionari de Locke III que consta de 80 preguntes, requereix més temps i és més complexe⁵⁵.

Els autors suecs R. Carlsson i J. Dent publiquen l'any 1998 un qüestionari mitjançant el qual pretenen diagnosticar la MRGE a través del reconeixement d'uns símptomes clínics.

Aquests autors parteixen del fet que la pirosi i la regurgitació són els símptomes més freqüents de la MRGE i consideren que una prova diagnòstica com la FGS no pot substituir una avaluació simptomàtica acurada perquè la

majoria de pacients amb símptomes de reflux no tenen cap evidència d'esofagitis en l'endoscòpia i no és realista practicar una pH-metria a tots els pacients amb sospita de MRGE. A més a més, la pH-metria de 24 hores tampoc és un mètode definitiu per diagnosticar RGE ja que uns valors patològicament elevats determinen l'existència de RGE però una pH-metria normal no exclou el diagnòstic.

Però el problema del diagnòstic clínic és que existeixen una varietat important de símptomes amb una definició imprecisa que fan referència a la MRGE. A més a més, molts d'aquests símptomes es poden presentar en altres patologies del tracte gastrointestinal alt no sent, per tant, exclusius del reflux.

R. Carlsson i J. Dent van dissenyar un qüestionari d'autoadministració on s'intentava recollir les sensacions dels pacients i què provocava o exacerbava els símptomes. Per avaluar el qüestionari el van confrontar amb una FGS i una pH-metria de 24 hores. Aquest estudi el van realitzar amb la població de Suècia en pacients amb símptomes suggestius de MRGE.

El qüestionari suec consta de 7 ítems amb una puntuació cadascú (positiu, negatiu o zero). Els valors positius s'assignen a factors considerats indicadors de MRGE i els negatius a factors atípics. La puntuació final del qüestionari oscil·la de -7 a +18 i el punt de tall escollit a partir del qual es diagnostica MRGE és el valor superior o igual a 4. També van considerar el diagnòstic de MRGE si a la FGS s'observava esofagitis grau II o III segons la classificació de Savary-Miller i/o si durant més del 4% del temps de la pH-metria de 24 hores el pH era inferior a 4.

Aquests autors van concloure que el qüestionari que havien dissenyat era una eina útil per identificar els pacients amb MRGE amb una alta sensibilitat si es comparava amb la FGS i la pH-metria de 24 hores.

2.4.2 MÈTODES RADIOLÒGICS

Una altra eina diagnòstica és la radiologia, concretament el trànsit esofagogastroduodenal (TEGD). Es realitza amb solució de bari i representa l'exploració més útil per diagnosticar l'hèrnia de hiata; en aquest cas s'observa l'eixamplament del hiata, el pas de més de tres plics gàstrics a través del mateix, l'obertura de l'angle de His i/o la presència d'una bossa supradiafragmàtica. L'hèrnia de hiata per lliscament és una de les causes més freqüents de MRGE i per tant és una patologia a tenir en compte en l'estudi de l'associació entre la colelitiasi i el RGE. Els pacients que presenten hèrnia de hiata tenen un major nombre d'episodis de reflux i, per tant, el seu esòfag té una major exposició a un $\text{pH} < 4$; això comporta que aquests pacients presentin una esofagitis més severa i, consegüentment, una major proporció de pacients desenvolupin esòfag de Barrett. En l'aparició de la MRGE en els pacients que tenen hèrnia de hiata intervenen varis mecanismes; dos dels més freqüents són la baixa pressió que té l'EEI així com la relaxació transitòria d'aquest. També existeix una relaxació de l'esfínter durant la deglució i una alteració severa de l'aclariment esofàgic. En aquests pacients, en el cas d'existir RGE es pot observar com la solució de bari reflueix des de l'estómac a l'esòfag. El TEGD té més sensibilitat que l'endoscòpia per diagnosticar l'hèrnia de hiata i altres alteracions anatòmiques així com per mostrar estenosis lleugeres, alteracions motores i desplaçaments esofàgics però en tots els altres casos és millor l'endoscòpia. Per aquest motiu, en la pràctica clínica general la radiologia ha estat substituïda per l'endoscòpia com a primera exploració diagnòstica donada la seva major sensibilitat i valor predictiu negatiu⁶⁹.

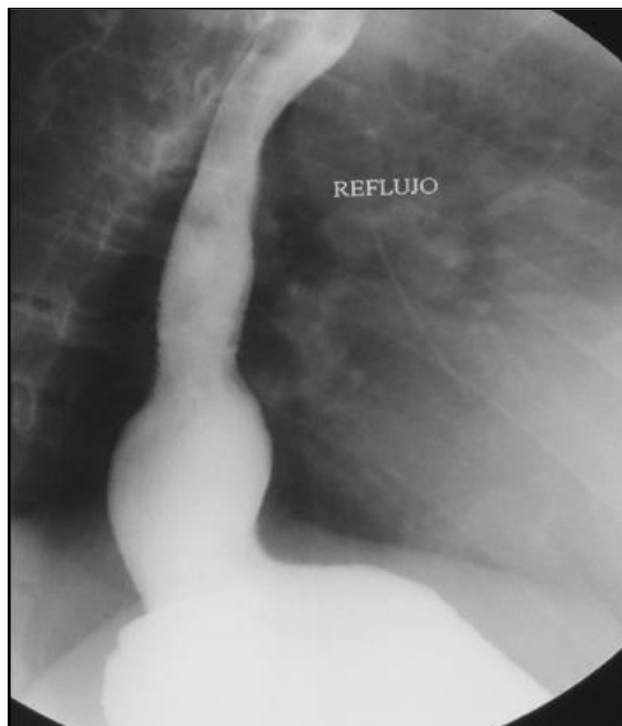


Figura 8. TEGD on s'observa una hènia de hiat amb reflux del contrast baritat

2.4.3 MÈTODES ENDOSCÒPICS

L'endoscòpia és una altra prova diagnòstica i a l'actualitat és el mètode més sensible i específic per al diagnòstic de les malalties esofagogastroduodenals tot i que té escàs valor per a diagnosticar RGE perquè la majoria dels pacients amb aquesta patologia no presenten erosions visibles a nivell de l'esòfag en part per l'ús generalitzat dels inhibidors de l'àcid⁵⁹. Pel que si és útil la fibrogastrososcòpia (FGS) és per al diagnòstic de les repercussions del RGE sobre l'esòfag ja que manifesta l'existència o no d'esofagitis així com el grau d'aquesta. També permet realitzar biòpsies de la mucosa esofàgica i diagnosticar o excloure lesions associades com l'esòfag de Barret⁶⁹. Inclús serveix per excloure altres diagnòstics com l'esofagitis eosinofílica o infeccions esofàgiques. Per tant, l'endoscòpia és una prova amb una alta especificitat però amb una baixa sensibilitat per al diagnòstic de la MRGE⁵⁹.

L'American Gastroenterological Association va publicar l'any 2008 , amb un grau B de recomanació, que l'endoscòpia amb biòpsia s'ha de realitzar en 2 casos:

- pacients amb MRGE i clínica de disfàgia
- pacients amb sospita de MRGE i que no han respòs al tractament empíric amb inhibidors de la bomba de protons (IBP) 2 cops al dia⁵¹

La severitat endoscòpica de l'esofagitis per reflux està graduada per diferents classificacions. Una d'elles és la Classificació de Los Angeles (figures 9 i 10) anomenada així perquè va ser presentada per primer cop per la IWGCO (International Working Group for the Classification of Reflux Oesophagitis) l'any 1994 en el World Congress of Gastroenterology a Los Angeles⁷⁰. Els dos primers estudis de validació de dita classificació es van presentar l'any 1996 i 1999^{71,72}.

Els canvis mínims de la mucosa esofàgica no s'inclouen en aquesta classificació a causa de la dificultat de detecció per part dels endoscopistes.

L'extensió de les lesions de la mucosa provocades per l'esofagitis és l'únic determinant en cada un dels 4 graus de severitat. L'extensió de la lesió es determina, principalment, pel patró radial que presenten les ruptures de la mucosa utilitzant els plects longitudinals de la mucosa de l'esòfag com a punts de referència.

La classificació de Los Angeles ha sigut adoptada àmpliament i actualment és el mètode de gradació de l'esofagitis més utilitzat en la pràctica clínica i en les publicacions de recerca.

Grau A	Una o més ruptures de la mucosa amb una longitud màxima < 5 mm
Grau B	Una o més ruptures de la mucosa > 5mm però sense continuïtat entre els plects de la mucosa
Grau C	Ruptures contínues de la mucosa > 2 plects però amb afectació de menys del 75% de circumferència esofàgica
Grau D	Ruptures de la mucosa amb afectació de més del 75% de la circumferència esofàgica

Figura 9. Classificació de Los Angeles⁷⁰

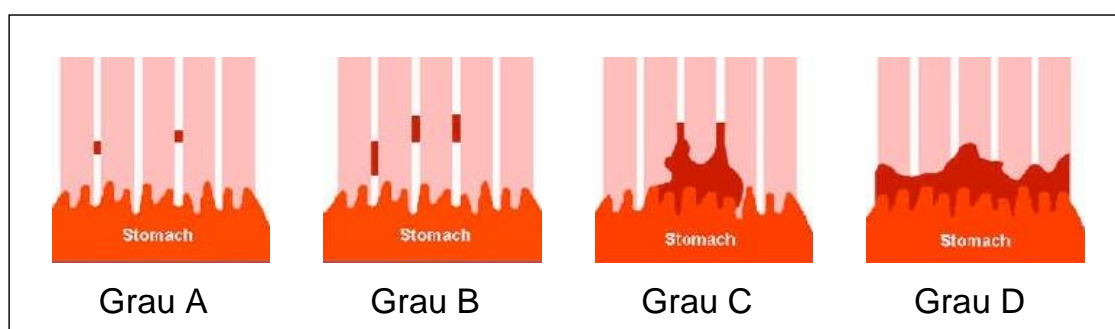


Figura 10. Representació gràfica de la Classificació de Los Angeles⁷⁰

2.4.4 EXPLORACIONS FUNCIONALS DIGESTIVES

2.4.4.1 MANOMETRIA ESOFÀGICA

La manometria esofàgica és una prova que permet l'estudi quantitatiu i qualitatiu de la funció motora esofàgica mitjançant el registre de les seves pressions intraluminals. La determinació simultània i a diferents nivells de les pressions permet fer una anàlisi seqüencial dels fenòmens relacionats amb la pressió, és a dir, una avaluació del moviment. Les variacions de pressió són transformades en senyals elèctriques en els transductors i transmeses a un ordinador per a ser estudiades posteriorment. Una de les patologies que es pot sospitar a través de la manometria és l'hèrnia de hiat tot i que no és la prova ideal per al seu diagnòstic; també té poc valor per al diagnòstic del RGE malgrat aporta dades indirectes del mateix com la hipotonia i la longitud de l'EEI. En condicions normals, l'EEI té una pressió entre 12 i 30 mmHg i la seva longitud és de 3-4 cm. La principal indicació de la manometria és determinar la correcta col·locació dels elèctrodes de la pH-metria i excloure alteracions severes de la motilitat esofàgica com l'acalàsia o l'absència de peristaltisme eficient abans d'una cirurgia antireflux⁷³. L'exclusió d'altres alteracions esofàgiques és important perquè pacients amb acalàsia poden presentar pirosi i regurgitació fet que podria comportar un diagnòstic erroni de MRGE⁷⁴. Pel que fa a les repercussions esofàgiques del RGE, la manometria representa l'única exploració que permet detectar la presència d'anomalies motores ja sigui en el cos esofàgic com a l'esfínter⁶⁹.

L'American Gastroenterological Association recomana (grau B) des de l'any 2008 la realització d'una manometria esofàgica per avaluar als pacients amb sospita de MRGE que no han respòs a un tractament empíric amb IBP's 2 cops al dia i que la fibrogastrososcòpia no mostra troballes patològiques⁵¹.

2.4.4.2 PH-METRIA DE 24 HORES

L'any 1969, *Spencer* publica el primer informe sobre l'ús de la monitorització del pH intraesofàgic per l'estudi de la malaltia per reflux gastroesofàgic⁷⁵ però no és fins a mitjans dels anys 70 que *Johnson* i *DeMeester* estableixen els valors de normalitat per aquesta tècnica⁷⁶. Al llarg dels anys, molts autors han acceptat aquesta tècnica com el gold standard pel diagnòstic de reflux.

La pH-metria de 24 hores permet conèixer l'exposició de l'esòfag a l'àcid (pH inferior a 4) al mesurar els episodis de reflux, el moment d'aparició, el grau d'acidesa i el temps que l'esòfag necessita per retornar l'àcid a l'estómac. Es realitza una monitorització contínua del pH durant 24 hores a través d'uns catèters flexibles amb un sensor de pH a l'extrem col·locats a l'esòfag distal via nasal. A la població adulta, el sensor de pH es col·loca 5 cm per sobre del marge superior de l'EEI localitzat prèviament amb la manometria esofàgica. El sensor de pH pot ser de vidre o d'antimoni i l'elèctrode de referència pot estar ubicat fora de l'esòfag (referència externa) o a dins del catèter esofàgic (referència interna). Els elèctrodes de vidre són millors però més cars que els d'antimoni ja que responen més ràpidament als canvis de pH i tenen una resposta lineal millor. Tot i això, en la pràctica clínica habitual, els elèctrodes d'antimoni, més econòmics, aporten resultats semblants i una col·locació menys molesta pel fet de ser més petits que els altres⁷⁷. Els catèters estan connectats a un enregistrator que el pacient porta subjectat amb un cinturó i que emmagatzema les dades. Alternativament, un sistema wireless pot ser utilitzat requerint una càpsula radiotransmissora amb sensor de pH col·locada a la paret esofàgica. L'avantatge d'aquesta tècnica és que no provoca desconfort al pacient per la presència del catèter nasoesofàgic i, per tant, es poden realitzar mesures durant un temps més perllongat⁷⁸. De totes maneres, les càpsules wireless de pH dupliquen, aproximadament, el cost respecte els catèters estàndards.

La monitorització del pH esofàgic es realitza, generalment, després d'haver suspès el tractament amb antiàcids com a mínim durant 5 dies abans de la prova; en cas contrari, el reflux no serà àcid i, per tant, no mesurable amb aquests sensors de pH. S'indica al pacient que segueixi una vida normal i que enregistri en un diari les seves activitats (ingesta i decúbit) i els símptomes que presenta. Al finalitzar l'estudi les dades s'analitzen amb un ordinador. Per tant, la pH-metria serveix per conèixer l'exposició de l'esòfag a l'àcid i, el més important, per investigar la relació temporal entre els símptomes que presenten els pacients i els episodis de reflux⁷⁹.

La medicació del pH esofàgic representa la tècnica més sensible i específica (més del 90%) per demostrar l'existència de RGE patològic. Al llarg dels anys, diferents estudis han intentat establir un valor de pH que suposi el llindar per poder diagnosticar el reflux. Finalment, en la pràctica clínica habitual s'ha escollit el valor de 4 per identificar els episodis de RGE. Una vegada definit aquest valor, s'estableixen diferents paràmetres per a quantificar el reflux: nombre d'episodis amb $\text{pH} < 4$, nombre d'episodis amb durada mínima de 5 minuts, temps total on el pH esofàgic és inferior a 4,... però el més freqüentment utilitzat per quantificar l'exposició esofàgica a l'àcid és el percentatge de temps que el pH esofàgic és inferior a 4^{80,81}. De tots aquests paràmetres i de la seva combinació, els que tenen més rendibilitat diagnòstica són el percentatge de temps total amb pH inferior a 4 i la puntuació composta de De Meester (score de DeMeester)⁷⁶. Aquest score té en compte 6 paràmetres diferents:

- percentatge global de temps amb pH inferior a 4
- percentatge de temps amb pH inferior a 4 durant el període de posició vertical
- percentatge de temps amb pH inferior a 4 durant el període de posició horitzontal
- nombre total d'episodis de reflux
- nombre total d'episodis de reflux de durada superior a 5 minuts

- durada de l'episodi de reflux més llarg

Estudis comparatius entre l'score de DeMeester i la quantificació de temps de pH per sota de 4 indiquen que aquest darrer discrimina, com a mínim, tan bé com l'score entre els voluntari sans i els pacients amb RGE⁸¹.

La pH-metria de 24 hores no és útil per a diagnosticar l'hèrnia de hiata ni les repercussions del RGE però és la millor exploració per a diagnosticar o excloure l'existència de RGE àcid patològic. I tal i com s'ha comentat prèviament, aquest procediment permet conèixer el nombre total d'episodis de reflux i, més important encara, la seva durada⁶⁹.

Una variant de la pH-metria és la impedanciometria, tècnica que mesura la impedància de l'esòfag i que permet la detecció del reflux independentment del pH de la substància refluente. Aquest mètode utilitza un catèter amb elèctrodes circulars que mesura la impedància elèctrica del contingut esofàgic en múltiples nivells al llarg de l'eix longitudinal de l'esòfag. La impedància i la pH-metria s'utilitzen habitualment en combinació permetent una diferenciació entre el reflux àcid (pH<4), el reflux dèbilment àcid (pH 4-7) i el reflux alcalí (pH>7)⁸².

La combinació de la pH-metria i la impedanciometria és recomanable realitzar-la sense la presa concomitant d'antiàcids quan el diagnòstic de reflux gastroesofàgic encara està per establir; i realitzar-la amb el tractament actiu amb antiàcids quan el diagnòstic ja està fet però cal avaluar la ineficàcia del mateix. La combinació d'aquestes dues proves té un rendiment diagnòstic més alt que la pH-metria sola^{83,84,85}.

Des de l'any 2008, l'American Gastroenterological Association recomana la realització d'un estudi de monitorització de pH (impedància, catèter, wireless) a aquells pacients amb sospita de MRGE que no han respòs al tractament

empíric amb IBP's, que la fibrogastoscòpia no mostra alteracions i que la manometria esofàgica no té alteracions significatives⁵¹.

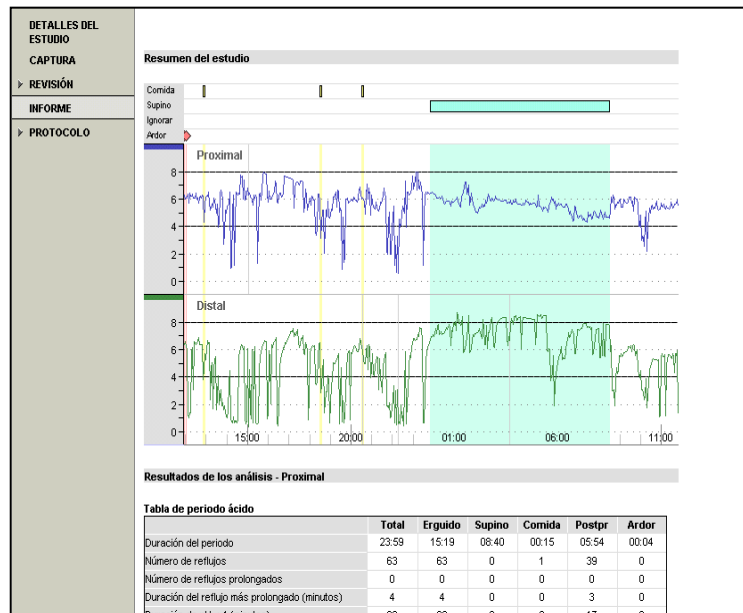


Figura 11. Registre de pH-metria de 24 hores de dos canals (5cm i 15cm per sobre de l'EEI) que mostra RGE al canal distal amb episodis perllongats de reflux.

3. HIPÒTESI DE TREBALL

L'estudi es fonamenta en 2 hipòtesis principals:

HIPÒTESI A

Els pacients amb litiasi vesicular presenten una elevada prevalença de reflux gastroesofàgic àcid (increment de símptomes i d'exposició intraesofàgica a l'àcid) superior a una població general de control.

HIPÒTESI B

Una proporció elevada dels pacients amb símptomes postcolecistectomia presenten símptomes de reflux gastroesofàgic. La colecistectomia per laparoscòpia indueix un increment en la prevalença o severitat del reflux gastroesofàgic àcid.

Les nostres hipòtesis de treball es basen en el fet que la hormona gastrointestinal colecistocinina (CCK) és el mediador responsable de l'aparició del reflux gastroesofàgic en pacients amb colelitiasi i postcolecistectomia. Les nostres hipòtesis es fonamenten, en primer lloc, en estudis recents on s'ha demostrat que un increment en els nivells plasmàtics de CCK endògena afavoreix l'aparició de RGE àcid postprandial en individus sans mitjançat per un augment de les relaxacions transitòries de l'EEI³⁷. I, en segon lloc, en què diversos estudis han demostrat que els pacients amb litiasi vesicular i els pacients colecistectomitzats presenten una major secreció postprandial de CCK endògena que els pacients controls amb vesícules normofuncionants⁸⁶.

4. OBJECTIU DEL TREBALL

4.1 OBJECTIU PRINCIPAL

L'objectiu principal de l'estudi és determinar la prevalença i caracteritzar la relació entre la litiasi vesicular i/o la colecistectomia per laparoscòpia i el reflux gastroesofàgic àcid, és a dir, determinar si la colelitiasi i/o la colecistectomia indueixen o estan associats al reflux gastroesofàgic àcid en aquests pacients.

4.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

- Traduir i validar un qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic àcid i determinar la sensibilitat, l'especificitat i la precisió diagnòstica del qüestionari de símptomes Carlsson-Dent per a diagnosticar clínicament el RGE àcid.
- Avaluar mitjançant mètodes clínics (qüestionari de Carlsson-Dent validat) la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic àcid en pacients amb litiasi vesicular i, posteriorment, en pacients colecistectomitzats per via laparoscòpica. Comparar la prevalença de símptomes de reflux en el grup d'estudi amb la d'una població control (pacients amb hemorroides o hèrnia inguinal), pre i postintervenció.
- Mesurar la capacitat de buidament vesicular dels pacients amb colelitiasi mitjançant ecografies seriades i classificar-los en contractors i no contractors.

- Avaluar mitjançant pH-metria de 24h, associant la ingesta d'una dieta complementada amb greixos, la prevalença de reflux gastroesofàgic àcid en pacients amb colelitiasi en funció dels seu buidament vesicular (contractors/ no contractors) i en pacients colecistectomitzats. Determinar les característiques del reflux d'aquests pacients (temps d'exposició esofàgica a l'àcid (pH<4), nombre de refluxos totals i postprandials).
- Valorar la funció motora de l'EEI i del cos esofàgic mitjançant manometria estacionària en els pacients amb colelitiasi abans i després de la intervenció quirúrgica.

5. DISSENY EXPERIMENTAL

El present treball és un estudi observacional, prospectiu, controlat que està dividit en 4 subestudis realitzats de forma consecutiva. Els resultats obtinguts en els primers permeten desenvolupar els següents per així assolir els diferents objectius plantejats, principal i secundaris.

El primer permet avaluar la validesa diagnòstica del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent traduït i adaptat per al diagnòstic de RGE partint de la base que la prevalença de símptomes de RGE àcid en una població es pot determinar mitjançant qüestionaris de símptomes que poden realitzar-se mitjançant entrevistes personals o per correu^{55,68}.

L'objectiu del segon subestudi és determinar la prevalença de símptomes clínics de reflux gastroesofàgic en els pacients amb colelitiasi i comparar-la amb la d'un grup control (pacients amb hèrnia o hemorroides). Alhora, es realitzen estudis de fisiologia esofàgica (manometria i pH-metria) per estudiar la prevalença real de RGE diagnosticat per pH-metria en els pacients amb colelitiasi i estudis ecogràfics funcionals de la vesícula biliar en els pacients amb colelitiasi per determinar si els símptomes de reflux o els resultats de la pH-metria estan associats a la capacitat de buidament vesicular d'aquests pacients.

La tercera anàlisi determina la prevalença de símptomes de RGE en els pacients intervinguts (postoperatori), tant de colelitiasi com d'hèrnia o hemorroides, i la compara entre si. També es repeteixen els estudis de fisiologia esofàgica per conèixer el nivell d'exposició esofàgica a l'àcid en els pacients colecistectomitzats.

I el darrer subestudi, utilitzant les dades obtingudes en els anteriors, compara la prevalença de símptomes de reflux en els pacients del grup estudi i del grup control, abans i després de la intervenció.

ESTUDI DE VALIDACIÓ

Subestudi 1

Pacients sense RGE

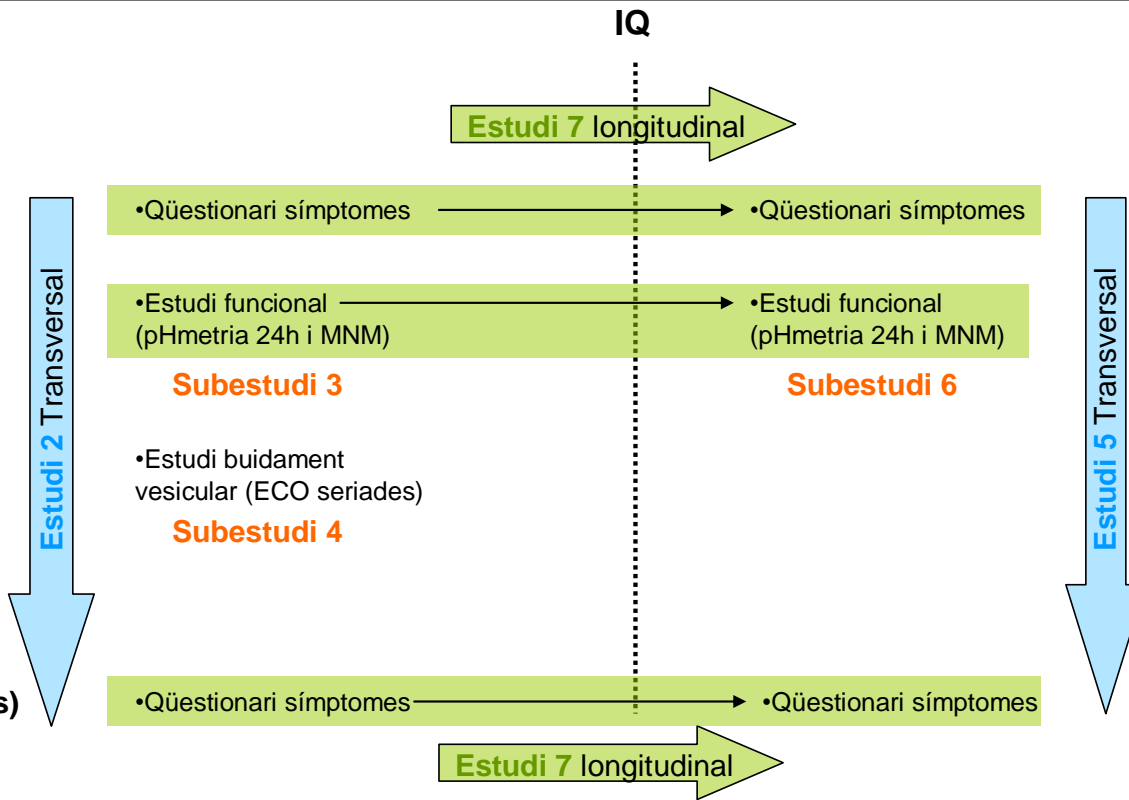
Pacients amb RGE

- FGS
- pHmetria 24h
- Qüestionari símptomes RGE

ESTUDI CLÍNIC

Grup estudi
(colecitiasi)

Grup control
(hèrnia/hemorroides)



5.1 AVALUACIÓ DE LA VALIDESA DIAGNÒSTICA DEL QÜESTIONARI CLÍNIC DE SÍMPTOMES DE REFLUX GASTROESOFÀGIC ÀCID

Mitjançant qüestionaris de símptomes que es poden realitzar a través d'entrevistes personals es pot determinar la prevalença de símptomes de reflux en una població determinada^{87,88} però cal que l'eina diagnòstica estigui adaptada a la població de treball. Per això cal avaluar la validesa diagnòstica (característiques psicomètriques) del qüestionari de símptomes de RGE de Carlsson-Dent traduït i adaptat per una població de referència de l'Hospital de Mataró.

ESTUDI 1

Objectiu: Determinar les característiques psicomètriques del test Carlsson-Dent.

Mètode: La validació del qüestionari es realitza aplicant un qüestionari clínic a 120 pacients que són derivats a l'Hospital de Mataró durant un període de 3 mesos per sospita de RGE i en els que se'ls hi ha de realitzar una FGS i/o una pH-metria de 24 hores per confirmar o descartar el diagnòstic de RGE (gold standard). Previ a la realització de les proves els pacients contesten el qüestionari. Posteriorment se'ls hi realitza la FGS i/o la pH-metria de 24 hores sense que el metge conegui el resultat del qüestionari.

5.2 ESTUDI DE LA PREVALÈNÇA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS GRUPS D'ESTUDI: PACIENTS AMB COLELITIASI I GRUP CONTROL

ESTUDI 2

Objectiu: Determinar mitjançant el qüestionari de símptomes validat la prevalença de símptomes de RGE en pacients amb colelitiasi i comparar-la amb un grup control.

Mètode: Es tracta d'un estudi controlat prospectiu transversal en el qual s'aplica el qüestionari clínic, prèviament validat, als pacients en llista d'espera per intervenció de colelitiasi durant un període de dos anys (n=135) i a un grup control de pacients en llista d'espera per hernioplàstia inguinal o hemorroidectomia (n=71) amb edats semblants i en el mateix període de temps. A partir dels resultats obtinguts es determina la prevalença de RGE àcid en els dos grups de treball.

Estudis transversals

- Comparació de la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic entre el grup control i el grup amb colelitiasi.
- Comparació de la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic entre el grup control i el grup de validació en el que es va excloure el diagnòstic de reflux gastroesofàgic.
- Comparació de la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic entre el grup amb colelitiasi i el grup de validació amb diagnòstic de reflux gastroesofàgic.

5.2.1 ESTUDIS DE FISIOLÓGIA ESOFÀGICA EN PACIENTS AMB COLELITIASI: MANOMETRIA ESOFÀGICA I PH-METRIA DE 24H

ESTUDI 3

Objectiu: Estudiar la funcionalitat de l'EEl i del cos esofàgic i quantificar l'exposició esofàgica a l'àcid per diferenciar els pacients amb RGE fisiològic dels que tenen RGE patològic.

Mètode: Estudi de la funcionalitat de l'EEl realitzant manometries i pH-metries de 24h a un subgrup del pacients diagnosticats de colelitiasi pendent d'intervenir (n=64) als quals se'ls hi ha administrat prèviament el qüestionari de símptomes de RGE.

5.2.2 ESTUDI FUNCIONAL DE LA VESÍCULA BILIAR EN PACIENTS AMB COLELITIASI

Els pacients amb colelitiasi presenten alteracions del buidament vesicular que augmenten l'alliberació de CCK. És conegut que aquests increments poden causar disfuncions motores a l'EEl i reflux gastroesofàgic.

ESTUDI 4

Objectiu: Avaluar la possible relació entre la disfunció vesicular i la MRGE.

Mètode: Mitjançant ecografies seriades a un subgrup de pacients amb colelitiasi (n=128) s'estudia el grau de buidament vesicular després d'administrar un menjar de prova per poder classificar els pacients en contractors (buidament>50%) i no contractors (buidament<50%). Es correlaciona la capacitat de buidament amb el nivell d'exposició esofàgica a un pH<4.

5.3 ESTUDI DE LA PREVALÈNÇA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS PACIENTS INTERVINGUTS: COLECISTECTOMITZATS PER LAPAROSCÒPIA I CONTROLS (OPERATS D'HÈRNIA O HEMORROIDES)

ESTUDI 5

Objectiu: Determinar, mitjançant el mateix qüestionari de símptomes validat, la prevalença de reflux gastroesofàgic en els pacients colecistectomitzats i en els operats d'hèrnia o hemorroides (grup control).

Mètode: Es tracta d'un estudi controlat prospectiu transversal en el qual s'aplica el qüestionari de símptomes a pacients intervinguts de colelitiasi (n=138) durant un període de 2 anys i a un grup control (n=51) intervinguts d'hèrnia inguinal o hemorroides durant el mateix període de temps. Amb el resultat obtinguts es calcula la prevalença de RGE àcid en els dos grups i es compara.

Estudi transversal

- Comparació de la prevalença de símptomes de reflux gastroesofàgic entre el grup control intervingut d'hèrnia o hemorroides i el grup colecistectomitzat.

5.3.1 ESTUDI DE FISIOLOGIA ESOFÀGICA EN PACIENTS COLECISTECTOMITZATS: MANOMETRIA ESOFÀGICA I PH-METRIA DE 24H

ESTUDI 6

Objectiu: En els pacients colecistectomitzats també s'inclou l'estudi de la funcionalitat de l'EEL i del cos esofàgic per poder diferenciar els pacients amb RGE fisiològic dels que tenen RGE patològic.

Mètode: Realització de manometria i pH-metria de 24h a 29 pacients colecistectomitzats per laparoscòpia als quals se'ls hi ha realitzat prèviament el qüestionari de símptomes de RGE.

5.4 ESTUDI DE LA PREVALENÇA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS GRUPS D'ESTUDI, COLELITIASI I CONTROL: PRE I POSTINTERVENCIÓ

ESTUDI 7

Objectiu: Comparar, mitjançant el qüestionari de símptomes validat i la pH-metria de 24h, la prevalença de símptomes de RGE en els pacients abans i després de la intervenció.

Mètode: Estudi controlat prospectiu longitudinal en el qual s'analitzen les dades obtingudes en el qüestionari de símptomes de RGE i en les proves funcionals de l'EEI (pH-metria 24h) dels pacients amb colelitiasi i del grup control, pre i postintervenció.

Estudis longitudinals

- Comparació de la prevalença de reflux gastroesofàgic entre els pacients amb colelitiasi i els pacients colecistectomitzats.
- Comparació de la prevalença de reflux gastroesofàgic entre els pacients controls pre i postintervenció.

6. MATERIAL I MÈTODE

6.1 VALIDACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES DE REFLUX GASTROESOFÀGIC

El primer subestudi que es realitza és la validació del qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic de Carlsson-Dent. A partir del qüestionari dissenyat pels autors suecs se'n dissenya un altre traduït al castellà i adaptat a la població de referència de l'Hospital de Mataró.

Aquest nou qüestionari consta de dues parts; a la primera, es registren les dades sociodemogràfiques del pacient, el nivell d'estudis assolit, la professió, els antecedents patològics, el tractament habitual i si consumeix algun fàrmac antisecretor. La segona part del qüestionari consta de 7 preguntes de resposta múltiple sobre símptomes característics de reflux i situacions o procediments que milloren o empitjoren la clínica. Cada pregunta té una puntuació ponderada i en total es pot obtenir una puntuació mínima de -7 i una màxima de +18.

Per avaluar la validesa diagnòstica del qüestionari de símptomes per al diagnòstic de RGE cal un mètode que permeti diagnosticar o excloure el diagnòstic de RGE. En el present treball es consideren com a proves diagnòstiques la pH-metria de 24 hores i la FGS, igual que els autors suecs.

La pH-metria de 24 hores es realitza de manera convencional i el material necessari és el següent:

- Microelèctrode d'antimoni
- Elèctrode de referència de clorur de plata
- Aparell enregistrator
- Ordinador

- Diari d'activitats

La monitorització esofàgica de pH durant 24 hores permet quantificar el temps durant el qual el pH esofàgic es troba per sota d'un determinat llindar, en el nostre cas, per sota de 4; però això no és suficient ja que no reflexa la forma com es produeix el RGE per tant també es determina la freqüència dels episodis de reflux i la seva durada. Aquests paràmetres, en combinació, permeten obtenir les següents dades:

- Nombre de refluxos
- Nombre de refluxos prolongats (durada superior a 5 minuts)
- Durada del reflux més prolongat (minuts)
- Temps total que el pH es troba per sota de 4 (minuts)
- Percentatge del temps total de registre que el pH es troba per sota de 4 (%)
- Freqüència dels episodis de reflux amb $\text{pH} < 4$ (n° episodis/24 hores)
- Temps mig d'aclariment esofàgic (minuts/refluxos)

Totes aquestes dades també s'obtenen de manera específica en el període postprandial (120 minuts després de la ingesta).

Mentre el pacient porta la sonda de determinació de pH esofàgic se li indica que realitzi una activitat normal i es recomana la ingesta d'una dieta de provocació de 2600 Kcal en dones i 3075 Kcal en homes, ambdues complementades al 50% amb lípids, alhora que en un diari anota les ingestes, les activitats que realitza, els moments de decúbit i els símptomes que presenta per així poder correlacionar-ho amb les dades objectives obtingudes amb el registre pH-mètric.

Una vegada finalitzat el període d'estudi de 24 hores es retira la sonda amb el microelèctrode al pacient i s'analitzen les dades enregistrades amb un ordinador confrontant-les alhora amb les anotacions del pacient en el diari.

L'altra prova diagnòstica que ens permet validar el qüestionari és la fibrogastrososcòpia. Per a dur-la a terme és necessari:

- Videogastroscoop flexible de visió frontal
- Font de llum
- Monitor

Una vegada realitzades la pH-metria de 24h i/o la FGS cal definir uns paràmetres per a diagnosticar o excloure el diagnòstic de reflux gastroesofàgic. En el cas de la pH-metria de 24 hores es determina l'existència de RGE si més del 4% del temps d'aquesta prova el pH esofàgic és igual o inferior a 4. I en l'endoscòpia es considera l'existència de reflux si s'objectiva algun grau d'esofagitis segons la classificació de Los Angeles. Per tant, es diagnostica de reflux gastroesofàgic àcid a aquells pacients que presenten una pH-metria de 24 hores o una endoscòpia positiva; i s'exclou el diagnòstic de RGE en aquells pacients amb pH-metria i endoscòpia normal.

La validació del qüestionari es realitza amb 120 pacients que són atesos a l'Hospital de Mataró durant un període de tres mesos amb la sospita de reflux gastroesofàgic i en els que se'ls ha de realitzar una pH-metria de 24 hores o una FGS per confirmar o excloure el diagnòstic. En aquests pacients, previ a la realització de la prova endoscòpica o pH-mètrica, se'ls administra el qüestionari clínic durant una entrevista personal.

Els criteris d'inclusió a l'estudi són:

- Malalts amb simptomatologia digestiva alta suggestiva de MRGE.
- Persones que tinguin un domini correcte de la llengua catalana o castellana.

- Persones que, d'acord amb el criteri clínic de l'especialista que l'atén, es consideri que estan capacitades per a contestar el qüestionari.
- Persones que, després de ser degudament informades, acceptin voluntàriament participar en l'estudi.

Els criteris d'exclusió de l'estudi són:

- Persones que no compleixin tots els criteris d'inclusió.
- Persones que presentin deteriorament de l'estat mental (demències, estats confusos, coma,...) en el moment de l'estudi.
- Persones amb antecedents de trastorns psiquiàtrics greus (psicosis i depressió major).

6.2 APLICACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES EN ELS GRUPS D'ESTUDI: COLELITIASI I CONTROL

Una vegada validat el qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent per a la població de l'Àrea Sanitària de l'Hospital de Mataró i considerat una eina útil per a diagnosticar de manera clínic els pacients que presenten RGE, s'aplica dit qüestionari a una sèrie de pacients per a determinar si els individus amb litiasi vesicular tenen una prevalença de símptomes de RGE àcid superior a la població general d'igual sexe i edat.

Es realitza un estudi controlat prospectiu transversal en el que s'aplica el qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent a 206 pacients atesos a l'Hospital de Mataró en un període de dos anys. 135 d'aquests pacients estan diagnosticats de colelitiasi i pendent d'intervenció quirúrgica i la resta, 71 pacients, estan pendents d'intervenció d'hèrnia inguinal o hemorroides; aquests darrers actuen com a grup control. El qüestionari s'aplica mitjançant una entrevista personal que realitza un infermer o un metge resident durant l'estada hospitalària i sempre preoperatòriament.

6.3 ESTUDIS DE FISIOLOGIA ESOFÀGICA I ESTUDI FUNCIONAL DE LA VESÍCULA BILIAR EN PACIENTS AMB COLELITIASI

A una part dels pacients diagnosticats de colelitiasi es realitzen estudis de fisiologia esofàgica per estudiar de manera objectiva la presència de RGE patològic i la fisiologia de l'EEI i del cos esofàgic així com el buidament vesicular.

Per estudiar el reflux gastroesofàgic, ja sigui fisiològic o patològic, es realitza una pH-metria de 24h utilitzant el material descrit a l'apartat anterior i havent recomanat una dieta de provocació rica en greixos de 3075 Kcal pels homes i 2600Kcal per les dones (veure annex adjunt).

Per poder estudiar l'EEI es realitza una manometria esofàgica estacionària que requereix el següent material:

- Catèter format per varis tubs capil·lars
- Traductor de pressió extern
- Aparell enregistrator
- Ordinador

L'estudi fisiològic de l'EEI permet determinar les seves característiques en situació basal i el seu comportament davant diferents estímuls, és a dir, davant deglucions seques, de petit volum o de volum significatiu. En concret, en aquest estudi, es fan registres manomètrics amb la ingesta de 5ml de volum, repetit en 10 ocasions, com a mínim.

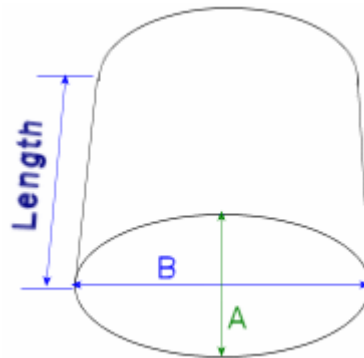
Aquest estudi ens informa de:

- Localització de l'EEI respecte l'ala nasal
- Pressió mitja basal de l'EEI
- Longitud de l'EEI
- Relaxació de l'EEI davant una ona peristàltica

- Paràmetres referents al cos esofàgic com les característiques de les ones peristàltiques (hiperintenses, normals o hipointenses; simultànies o retrògrades; velocitat; amplitud; durada; temps de propagació), presència de dismotilitat esofàgica (contraccions esofàgiques de baixa amplitud (<30mmHg) peristàltiques o simultànies o interrupció de la seqüència peristàltica en els dos terços inferiors de l'esòfag) i paràmetres de l'EES, no necessaris per al nostre estudi.

En un altre subgrup de pacients amb colelitiasi s'estudia el buidament de la vesícula biliar realitzant un estudi ecogràfic mitjançant una sonda d'ecografia convex de baixa freqüència (entre 1 i 5 Megahertz).

Després d'administrar al pacient un menjar de prova (181 Kcal en 173 ml) es realitzen ecografies seriades cada 15 minuts durant la primera hora i cada 30 minuts durant la segona determinant cada vegada 3 diàmetres vesiculars: amplada, llargada i alçada (figura 12). Es considera que l'anatomia vesicular s'apropa a la figura geomètrica del cilindre el·líptic i a partir dels 3 valors es calcula el volum de la mateixa obtenint un valor inicial que correspon al volum màxim i, amb les següents determinacions, 6 volums entremitjos. Els diferents valors obtinguts en cada registre permet determinar el grau de buidament de la vesícula considerant que a mesura que es contrau, es buida i, per tant, disminueix el seu volum.



$$V = \pi \cdot \text{alçada}/2 \cdot \text{amplada}/2 \cdot \text{longitud}$$

Figura 12. Representació geomètrica del càlcul del volum d'un cilindre el·líptic

6.4 APLICACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES ALS PACIENTS INTERVINGUTS: COLECISTECTOMITZATS I CONTROLS

Una vegada realitzat el segon subestudi per determinar la prevalença de símptomes de RGE àcid en els pacients amb litiasi vesicular i en els pacients del grup control així com la funcionalitat de l'EEI i de la vesícula biliar es realitza el següent estudi per determinar si la colecistectomia per via laparoscòpica indueix un increment del reflux gastroesofàgic àcid.

Es tracta d'un estudi controlat prospectiu transversal en el que s'aplica el qüestionari adaptat de símptomes de Carlsson-Dent als pacients intervinguts de colelitiasi i en els que exclusivament se'ls ha realitzat una colecistectomia per via laparoscòpica. Després de tres-sis mesos de la intervenció i en una visita de control postoperatori al dispensari de Cirurgia General se'ls hi aplica de nou mitjançant els mateixos entrevistadors. Aquest qüestionari també s'administra de la mateixa manera als pacients intervinguts d'hèrnia i hemorroides.

Els resultats es comparen entre els dos grups intervinguts i amb els obtinguts en el qüestionari administrat preoperatoriament, tant del grup diagnosticat de colelitiasi com del grup pendent d'intervenció d'hèrnia o hemorroides (grup control).

6.5 ANÀLISI ESTADÍSTICA

Els resultats d'aquest estudi es presenten en forma de percentatges quan es tracta de variables categòriques i en forma de mitjanes i de desviacions estàndard quan són variables contínues.

La primera part del treball de recerca consisteix en la traducció i validació d'un qüestionari clínic per a diagnosticar el reflux gastroesofàgic. Per fer-ho s'utilitza una corba ROC (Receiver Operating Characteristic), prova que permet escollir un punt de tall que determini la Sensibilitat i l'Especificitat que més interressi per l'estudi.

La Sensibilitat és la probabilitat de classificar correctament a un individu malalt, és a dir, la probabilitat de que un malalt obtingui un resultat positiu a la prova. Per tant, la Sensibilitat és la capacitat del test per detectar la malaltia. En el cas d'aquest estudi seria la probabilitat de que un pacient amb RGE obtingui una puntuació elevada en el qüestionari de símptomes.

L'Especificitat és la probabilitat de classificar correctament a un individu sa, és a dir, la probabilitat de que un individu sa obtingui un resultat negatiu a la prova. Per tant, l'Especificitat és la capacitat del test per detectar individus sans. En el cas d'aquest estudi seria la probabilitat de que un individu sense RGE obtingui una puntuació baixa en el qüestionari de símptomes.

Moltes proves diagnòstiques produeixen resultats continus. Per a caracteritzar el comportament d'aquestes proves s'utilitzen les corbes ROC. Són corbes en les que es presenta la sensibilitat en funció dels falsos positius (complementari de l'especificitat) per a diferents punts de tall. Un paràmetre per avaluar la utilitat o precisió diagnòstica de la prova és l'àrea sota la corba que pren valors entre 0.5 (prova inútil) i 1 (prova perfecta)⁸⁹. En el cas del present estudi s'utilitza la corba ROC per validar la traducció del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent i determinar si és una bona eina diagnòstica per al RGE.

A la segona part del treball s'estudia la prevalença de símptomes de RGE en els pacients amb colelitiasi i es compara amb una població control amb un test Chi-quadrat. Es comparen també les mitjanes de la puntuació del qüestionari entre els dos grups mitjançant el test U de Mann-Whitney, prova no paramètrica per a la comparació de mostres independents.

I en la darrera part de l'estudi es compara amb un test de McNemar que compara proporcions en dades aparellades, la prevalença de símptomes de RGE en els pacients amb colelitiasi abans i després de ser colecistectomitzats.

Al llarg del treball es realitza un estudi dels paràmetres fisiològics obtinguts a la pH-metria de 24h i a la manometria esofàgica. En aquest cas, es comparen mitjanes amb el test U de Mann-Whitney quan es tracta del grup colelitiasi vs el grup control i amb el test de Wilcoxon quan es comparen les mitjanes del grup colelitiasi, pre i postoperatòriament.

També s'efectua una regressió lineal per analitzar l'efecte de la colelitiasi sobre la puntuació del qüestionari de símptomes ajustat pel gènere i pel fet de tenir hèrnia de hiat. Al ser una variable contínua, s'obté el valor de β que indica el nombre d'unitats que augmentarà la variable depenent per cada unitat que augmenti la variable independent.

Quan es tracta d'analitzar l'efecte de la colelitiasi sobre tenir RGE (puntuació del qüestionari de símptomes >4,5 punts) es realitza una regressió logística ajustant l'efecte de la colelitiasi també pel gènere i l'hèrnia de hiata. La mesura estadística utilitzada és l'odds ratio i es pressiona la proporció de vegades que un esdeveniment succeeixi vers a que no succeeixi.

En un altre subestudi es comparen les mitjanes de la puntuació del qüestionari separat per pacients contractors i no contractors (segons el buidament vesicular) amb el test de Mann-Whitney i les prevalències de RGE (segons el qüestionari) entre aquests dos grups amb una Chi-quadrat.

Per analitzar el comportament del buidament vesicular s'utilitza un Model Lineal General per a mesures repetides que compara les corbes segons contractors i no contractors i segons el percentatge de buidament vesicular màxim. Per comparar aquestes corbes dos a dos s'efectua el test de Bonferroni.

7. APÈNDIX METODOLÒGIC

7.1 Estudis de fisiologia esofàgica

7.1.1 Manometria esofàgica

- 7.1.1.1 Metodologia per localitzar l'EEI
- 7.1.1.2 Representació gràfica de la funció motora
- 7.1.1.3 Registre de peristalsis esofàgica normal
- 7.1.1.4 Registre de peristalsis esofàgica patològica

7.1.2 pH-metria de 24h

- 7.1.2.1 Metodologia per la correcta localització del catèter
- 7.1.2.2 Registre normal: RGE àcid fisiològic
- 7.1.2.3 Registre amb RGE lleu postprandial sense RGE nocturn i bon aclariment esofàgic
- 7.1.2.4 Registre amb RGE moderat postprandial amb RGE nocturn i bon aclariment esofàgic
- 7.1.2.5 Registre amb RGE sever postprandial amb RGE nocturn i alteració de l'aclariment esofàgic

7.2. Estudi funcional de la vesícula biliar

- 7.2.1 Càlcul de diàmetres vesiculars
- 7.2.2 Disseny experimental per l'estudi del buidament vesicular
- 7.2.3 Ecografia seriada de pacient contractor
- 7.2.4 Ecografia seriada de pacient no contractor

FIGURES

Figura I. Aparell de manometria utilitzat a l'estudi..... 61

Figura II. Esquema dels models de funció motora esofàgica i de l'EEI 62

Figura III. Mecanismes d'incompetència de l'EEI 63

Figura IV. Registre de manometria amb peristalsis esofàgica normal 64

Figura V. Registre de manometria amb peristalsis esofàgica patològica 65

Figura VI. Equip de pH-metria de 24h utilitzat a l'estudi 66

Figura VII. Registre de pH-metria normal 67

Figura VIII. Registre de pH-metria amb RGE lleu 68

Figura IX. Registre de pH-metria amb RGE moderat 69

Figura X. Registre de pH-metria amb RGE sever 70

Figura XI. Càlcul dels diàmetres vesiculars 71

Figura XII. Disseny experimental per l'estudi de buidament vesicular 72

Figura XIII. Ecografies seriades de pacient contractor 73

Figura XIV. Ecografies seriades de pacient no contractor 74

7.1 ESTUDIS DE FISIOLOGIA ESOFÀGICA

7.1.1 MANOMETRIA ESOFÀGICA

7.1.1.1 METODOLOGIA PER LOCALITZAR L'EEI



Figura I. Aparell de manometria utilitzat a l'estudi. Es col·loca el catèter format per varis tubs capil·lars fins a l'estómac via nasal i es registra la pressió basal per poder localitzar l'EEI i per determinar la pressió en diversos punts davant de diferents estímuls.

7.1.1.2 REPRESENTACIÓ GRÀFICA DE LA FUNCIO MOTORA

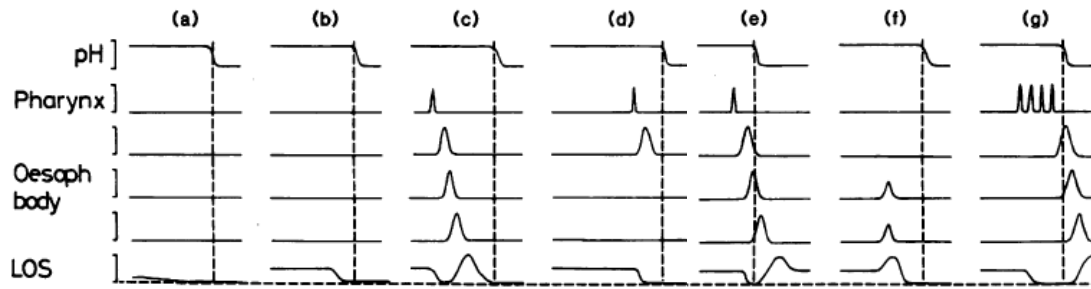


Figura II. Esquema dels diferents models de funció motora esofàgica i de l'EEI associat a un episodi de reflux. La línia vertical discontinua indica l'episodi de reflux⁶⁵.

- a) episodi de reflux amb EEI hipotònic
- b) relaxació transitòria espontània de l'EEI
- c) relaxació de l'EEI després d'una ona peristàltica normal (després d'empassar saliva)
- d) relaxació de l'EEI després d'una ona peristàltica interrompuda
- e) episodi de reflux durant una ona peristàltica normal
- f) relaxació de l'EEI després d'una contracció simultània a l'esòfag distal
- g) relaxació de l'EEI induïda per múltiples deglucions

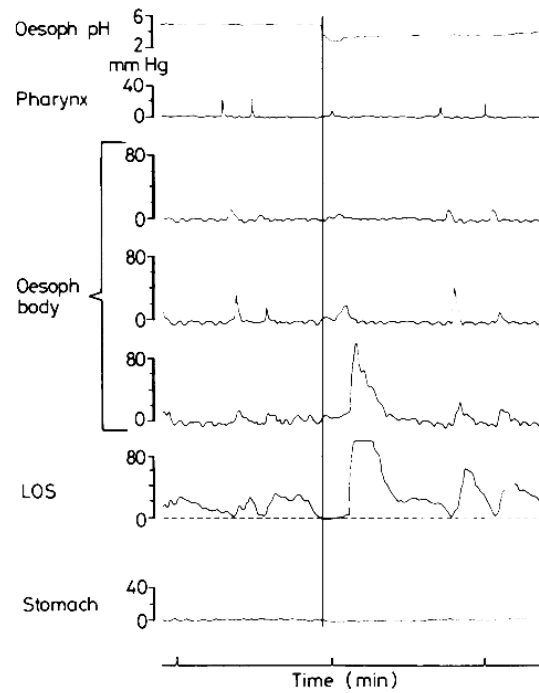


Figura IIIa. Mecanisme d'incompetència de l'EEI. Episodi de reflux gastroesofàgic durant una relaxació espontània transitòria de l'EEI. *J Dent. Gut*, 1998.

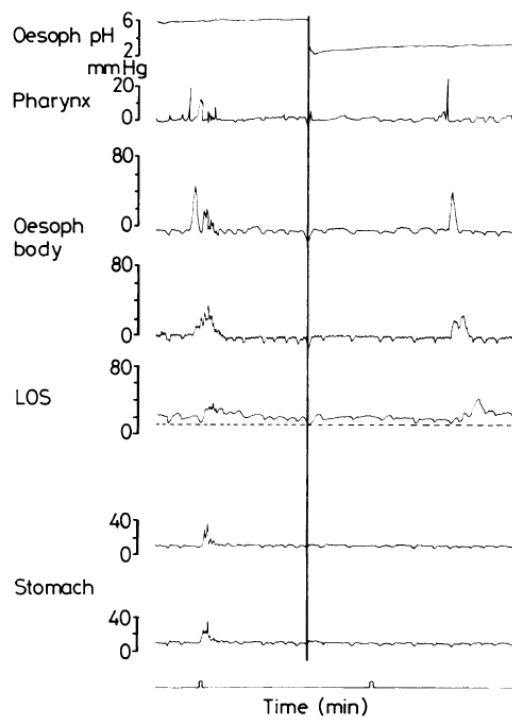


Figura IIIb. Mecanisme d'incompetència de l'EEI. Episodi de RGE en un pacient amb una pressió baixa de l'EEI i una hèrnia de hiat. *J Dent. Gut*, 1998.

7.1.1.3 REGISTRE DE PERISTALSIS ESOFÀGICA NORMAL

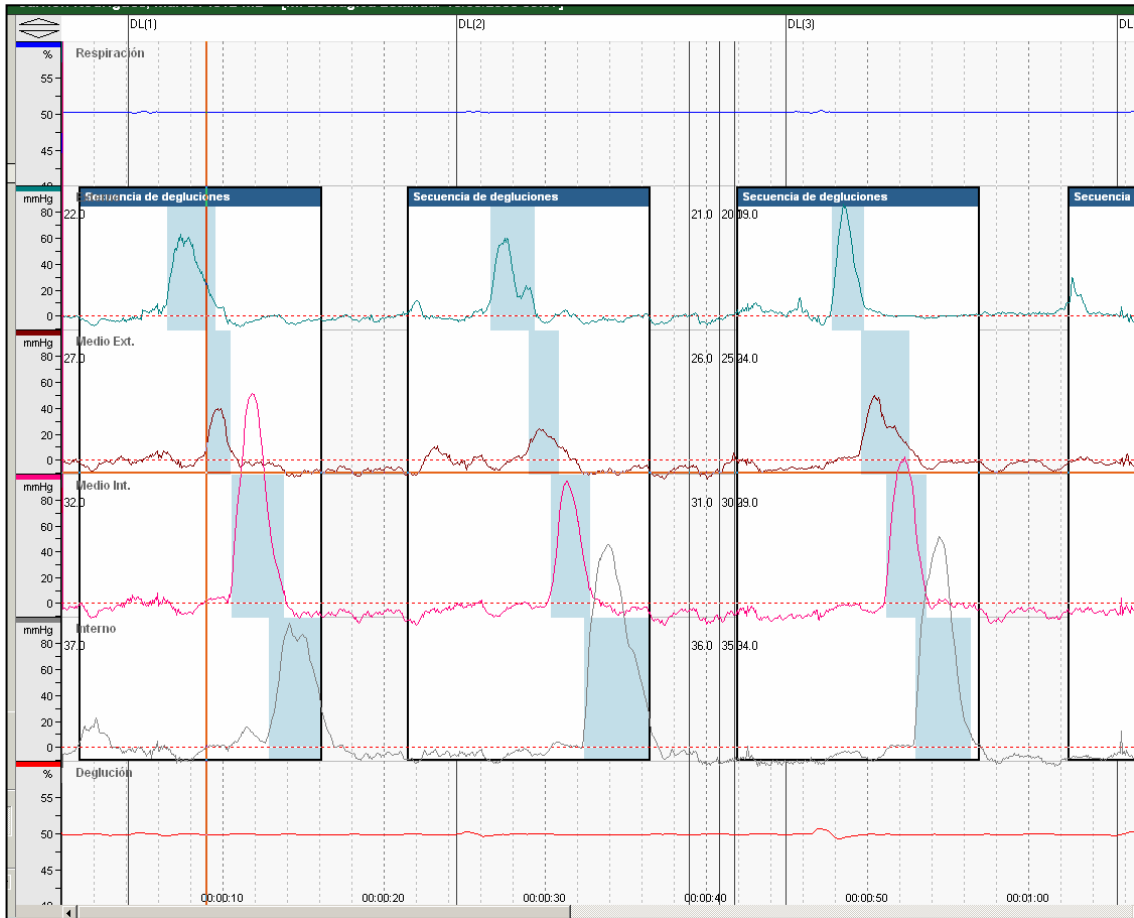


Figura IV. Registre de manometria que mostra una pressió intraesofàgica negativa respecte la intraabdominal. En resposta al 100% de les deglucions líquides apareixen ones peristàltiques esofàgiques seqüencials de morfologia i amplitud normal que es propaguen fins a l'esòfag distal.

7.1.1.4 REGISTRE DE PERISTALSIS ESOFÀGICA PATOLÒGICA

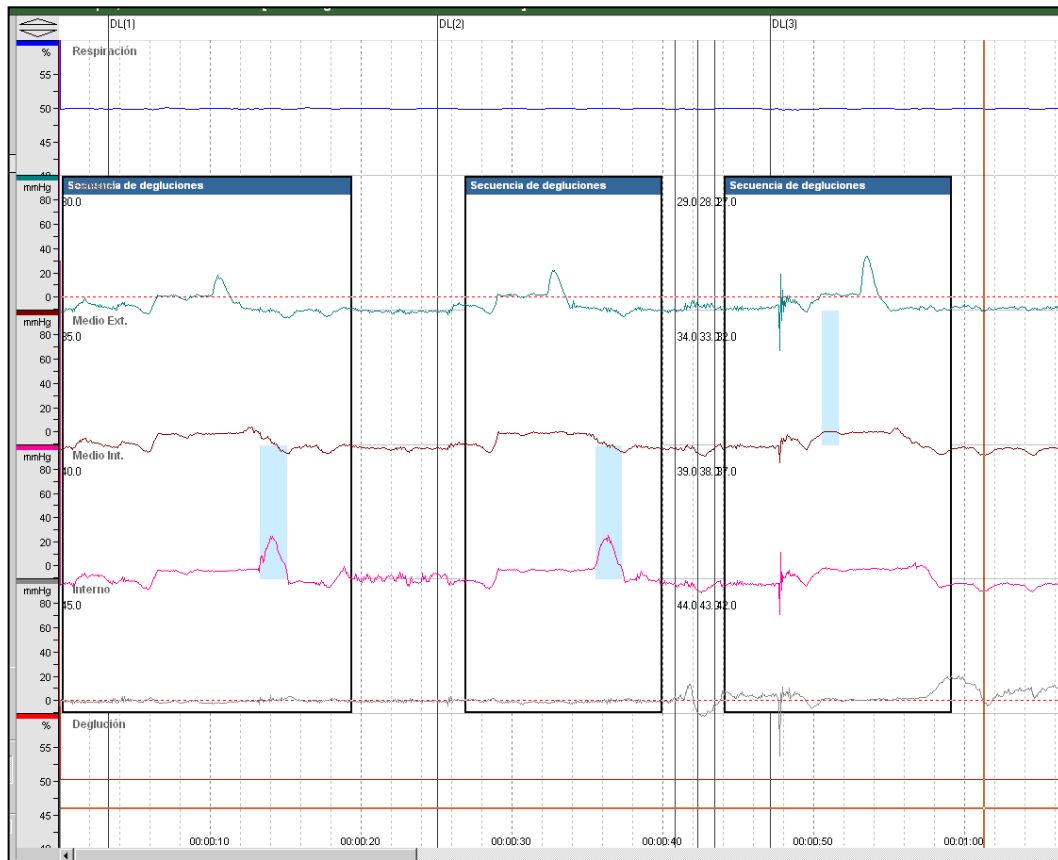


Figura V. Registre de manometria que mostra una pressió intraesofàgica negativa respecte la intraabdominal. En resposta a les deglucions líquides apareixen ones esofàgiques que es propaguen fins a l'esòfag distal amb ruptures a l'esòfag mig i d'amplitud disminuïda (< 30-40mmHg) a l'esòfag distal.

7.1.2 pH-METRIA DE 24H

7.1.2.1 METODOLOGIA PER LA CORRECTE LOCALIZACIÓ DEL CATÈTER



Figura VI. Equip utilitzat en el present estudi: catèter amb 2 sensors de pH, elèctrode de referència i aparell enregistrator.

Es realitza una monitorització contínua del pH durant 24 hores a través d'un catèter flexible col·locat via nasal amb dos sensors de pH, un a l'extrem ubicat a l'esòfag distal i una altre 10 cm proximals. A la població adulta, el sensor de pH distal es col·loca 5 cm per sobre del marge superior de l'EEl localitzat prèviament amb la manometria esofàgica.

7.1.2.2 REGISTRE NORMAL: RGE ÀCID FISIOLÒGIC



Figura VIIa. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid fisiològic amb un $\text{pH} < 4$ del 0,7% del temps a l'elèctrode distal i episodi de piroisi que no es correlaciona amb episodi de reflux àcid.

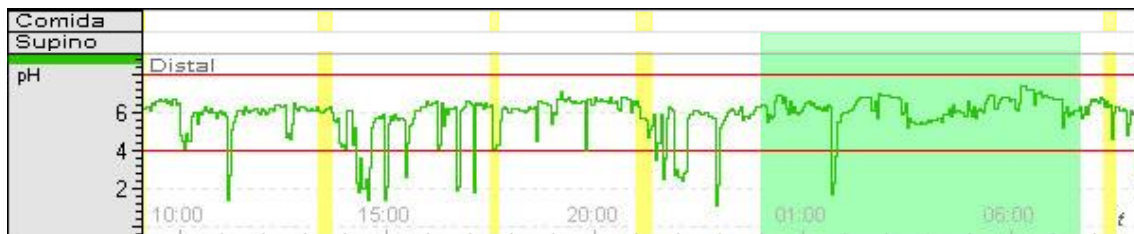


Figura VIIb. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic fisiològic amb un $\text{pH} < 4$ del 3% del temps a l'elèctrode distal i episodis de reflux de curta durada postprandials sense significació patològica.

7.1.2.3 REGISTRE AMB RGE LLEU POSTPRANDIAL SENSE RGE NOCTURN I BON ACLARIMENT ESOFÀGIC

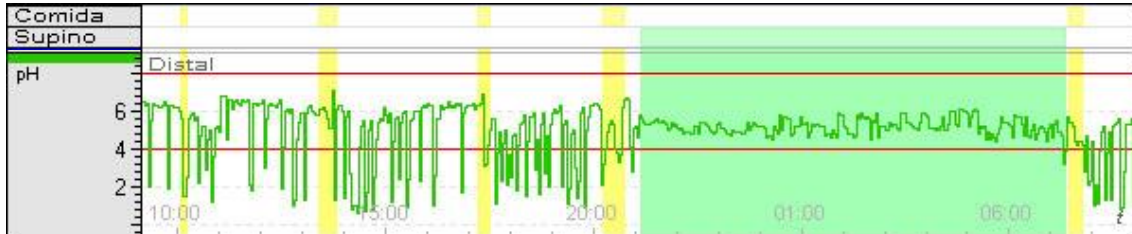


Figura VIIIa. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid lleu amb un pH<4 del 4,1% del temps a l'elèctrode distal. La majoria dels episodis de reflux es produeixen en el període postprandial amb bon aclariment esofàgic. No es detecten episodis de reflux nocturns. El pacient no reporta símptomes durant el registre.

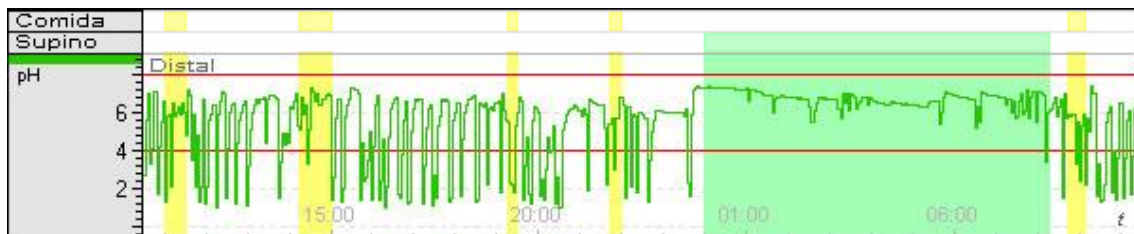


Figura VIIIb. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid lleu amb un pH<4 del 5,2% del temps a l'elèctrode distal. Els episodis de reflux es produeixen en el període postprandial amb bon aclariment esofàgic. No es detecten episodis de reflux nocturns. El pacient no reporta símptomes durant el registre.

7.1.2.4 REGISTRE AMB RGE MODERAT POSTPRANDIAL AMB RGE NOCTURN I BON ACLARIMENT ESOFÀGIC

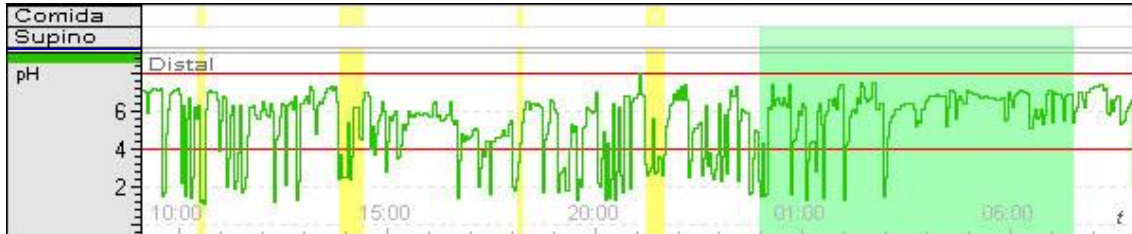


Figura IXa. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid moderat amb un $\text{pH} < 4$ del 6,3% del temps a l'elèctrode distal. Els episodis de reflux són curts i també es produeixen durant el període nocturn però amb bon aclariment esofàgic. El pacient no reporta símptomes durant el registre.

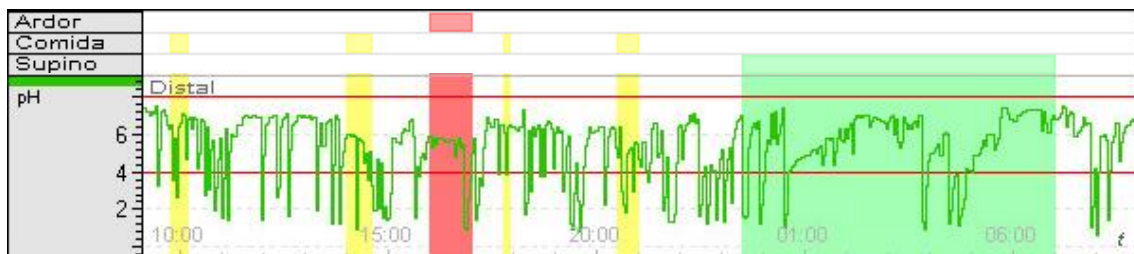


Figura IXb. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid moderat amb un $\text{pH} < 4$ del 8,2% del temps a l'elèctrode distal i episodi de piroso que no es correlaciona clarament amb un descens de pH. Els episodis de reflux es produeixen també durant el període nocturn però amb bon aclariment esofàgic.

7.1.2.5 REGISTRE AMB RGE SEVER POSTPRANDIAL AMB RGE NOCTURN I ALTERACIÓ DE L'ACLARIMENT ESOFÀGIC



Figura Xa. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid sever amb un pH<4 del 28,3% del temps a l'elèctrode distal. Els episodis són diürns i nocturns de llarga durada amb mal aclariment esofàgic.



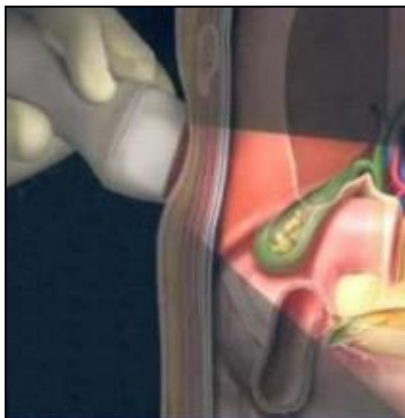
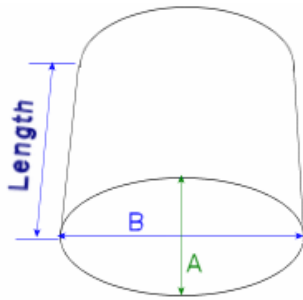
Figura Xb. Registre de pH-metria de 24h que mostra un reflux gastroesofàgic àcid sever amb un pH<4 del 23,4% del temps a l'elèctrode distal. Els episodis són diürns i nocturns amb mal aclariment esofàgic principalment a la nit.

7.2 ESTUDI FUNCIONAL DE LA VESÍCULA BILIAR

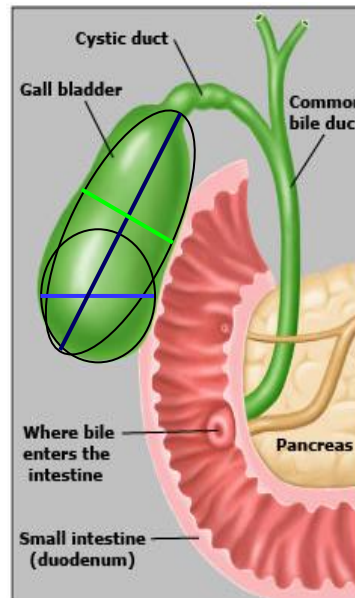
7.2.1 CÀLCUL DELS DIÀMETRES VESICULARS

Es considera que l'anatomia vesicular s'apropa a la figura geomètrica d'un cilindre el·líptic per això es determinen 3 diàmetres vesiculars per calcular el seu volum: amplada, llargada i alçada.

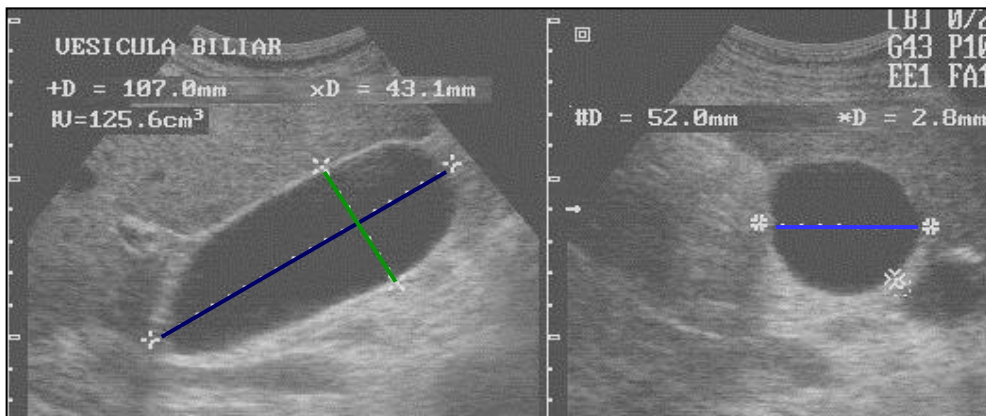
$$V = \pi \cdot \text{alçada}/2 \cdot \text{amplada}/2 \cdot \text{longitud}$$



Representació d'una ecografia vesicular



Representació dels diàmetres vesiculars en un esquema



Representació dels 3 diàmetres vesiculars en imatges ecogràfiques de la vesícula biliar

7.2.2 DISSENY EXPERIMENTAL PER L'ESTUDI DEL BUIDAMENT VESICULAR

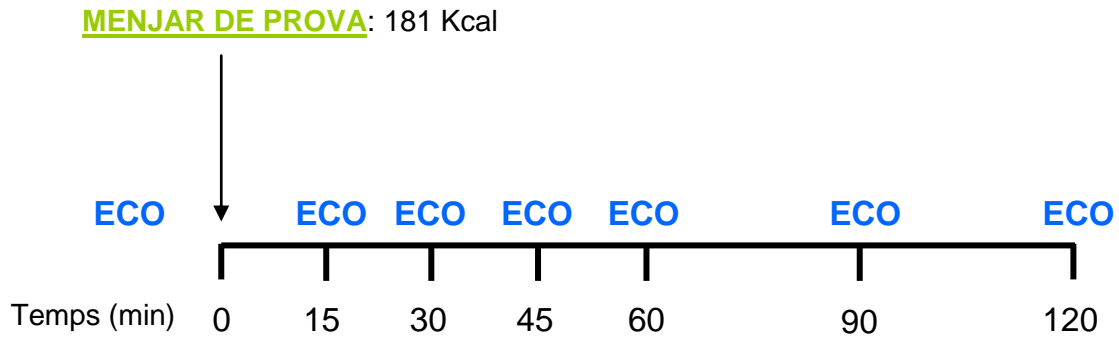


Figura XII. Per a calcular el grau de buidament vesicular es determina amb una ecografia el volum basal de la vesícula a partir dels tres diàmetres i, posteriorment, s'administra un menjar de prova (un rovell d'ou + 150ml de llet sencera corresponent a 181 Kcal en 173 ml) que estimula el buidament vesicular.

A continuació es realitzen ecografies seriades cada 15 minuts durant la primera hora i cada 30 minuts durant la segona. D'aquesta manera s'obtenen diferents volums vesiculars i es determina si algun d'ells és inferior al 50% del volum basal podent classificar així els pacients en contractors o no contractors.

7.2.3 ECOGRAFIA SERIADA DE PACIENT CONTRACTOR

Temps 0'



Temps 15'



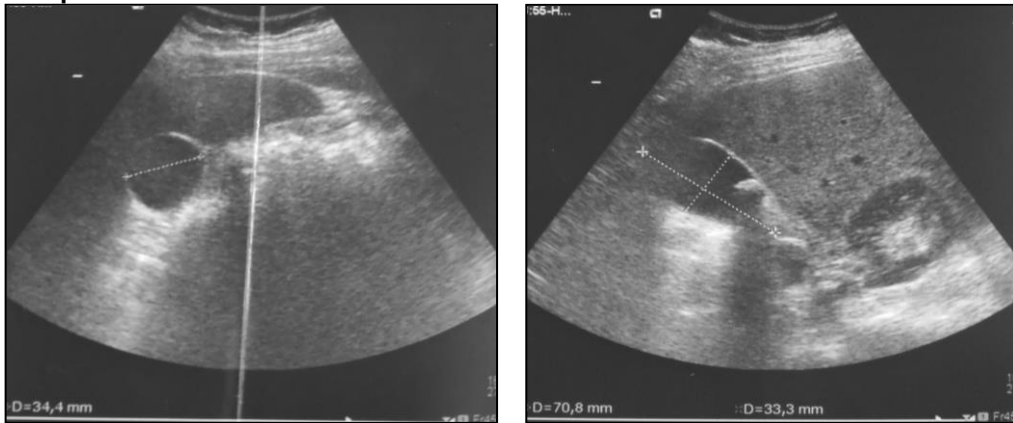
Temps 45'



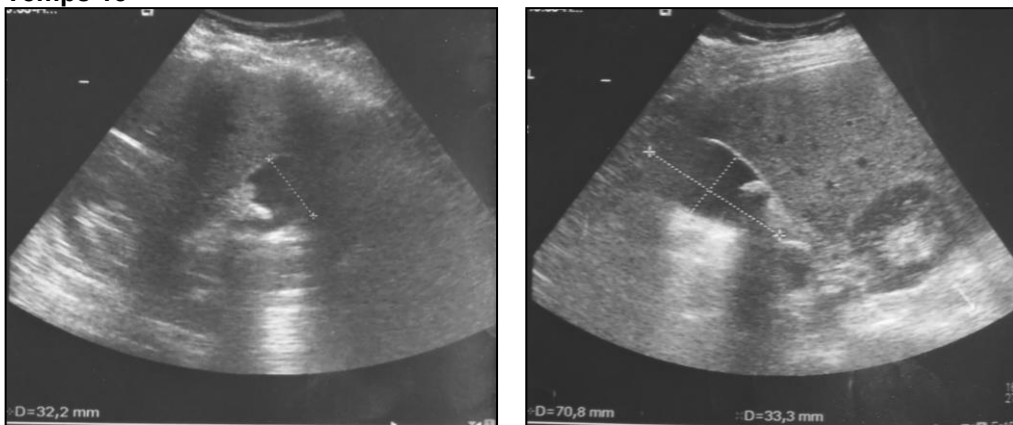
Figura XIII. Variació dels diàmetres vesiculars valorats per ecografia en un pacient contractor després d'administrar un menjar de prova d'alt contingut lipídic objectivant la disminució progressiva de l'alçada, l'amplada i la longitud de la vesícula.

7.2.4 ECOGRAFIA SERIADA DE PACIENT NO CONTRACTOR

Temps 0'



Temps 15'



Temps 45'

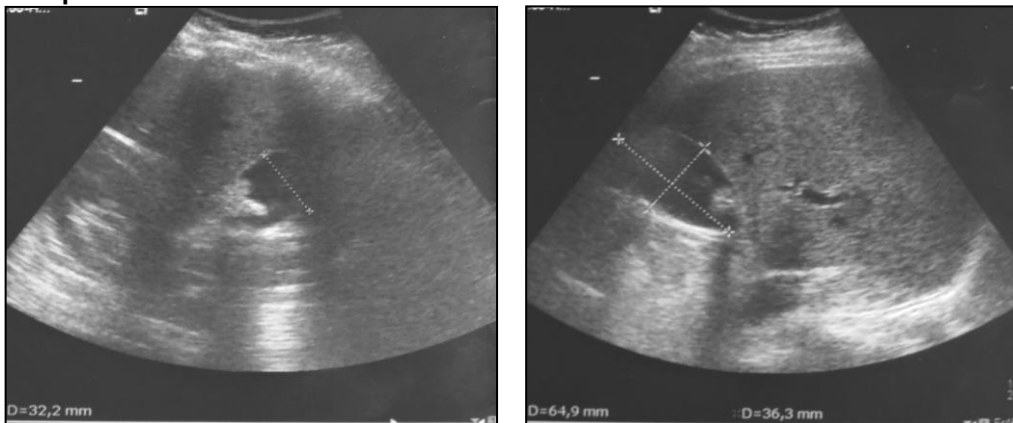


Figura XIV. Variació dels diàmetres vesiculars valorats per ecografia en un pacient no contractor després d'administrar un menjar de prova d'alt contingut lipídic objectivant mínima variació de l'alçada, l'amplada i la longitud de la vesícula.

8. RESULTATS

8.1 PARÀMETRES EPIDEMIOLÒGICS

Com s'ha descrit prèviament, en el qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic de Carlsson-Dent s'hi afegeixen una sèrie de preguntes on es registren les dades sociodemogràfiques dels pacients, el nivell acadèmic-laboral i els antecedents patològics. Aquestes dades ens permeten obtenir un perfil dels pacients participants en aquest estudi.

8.1.1 CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE L'ESTUDI

El present estudi s'ha realitzat amb la participació de 326 pacients, amb una distribució igual per sexes, 49,7% homes i 50,3% dones, i una edat mitjana de 54,2 anys (DT 15,9 anys).

ESTUDI GLOBAL 326 PACIENTS			
VALIDACIÓ QÜESTIONARI (n=120)		ESTUDI CLÍNIC (n=206)	
PACIENTS AMB RGE	PACIENTS SENSE RGE	COLELITIASI	CONTROL
76 pacients	44 pacients	135 pacients	71 pacients

Pel què fa al nivell acadèmic, més de la meitat dels pacients refereixen haver cursat estudis primaris (52%), el 21% refereix tenir estudis de Batxillerat i el 18% no té estudis però sap llegir i escriure. Un 6% dels pacients tenen estudis universitaris i la resta, un 3%, són analfabets, no saben llegir ni escriure.

Els antecedents patològics d'aquests pacients presenten una distribució semblant a la descrita per la literatura dins una àmplia varietat de patologies (Taula 1). De tots ells destaquen quatre entitats pel fet de presentar-se amb un percentatge superior a la resta; són l'artrosi, la hipertensió arterial (HTA), els problemes nerviosos o de depressió i l'hèrnia de hiat. Els tres primers es troben amb la mateixa prevalença que a la població general catalana segons publica el Departament de Salut l'any 2006 a *l'Enquesta de Salut de Catalunya*. I si es diferencia segons el gènere, la prevalença d'aquestes patologies és major en el grup de les dones ja que són patologies influenciades pel sexe. La darrera entitat destacada és l'hèrnia de hiat, patologia referida en alt percentatge de pacients ja que part de la mostra correspon a individus amb clínica de reflux gastroesofàgic que són derivats a l'Hospital de Mataró per confirmar o descartar el diagnòstic però no hi ha diferències estadísticament significatives entre homes i dones ($p=0,814$).

Taula 1. Antecedents patològics dels pacients de l'estudi

	TOTAL n=326 54,2a (DT 15,9)	HOME n=162 51,7a (DT 17,4)	DONA n=164 56,6a (DT 14,3)	p
Al·lèrgies cròniques	10,4%	10,5%	10,4%	ns
Artrosi	27,3%	12,3%	42,1%	<0,001
Bronquitis crònica	8,6%	11,1%	6,1%	ns
Asma	6,7%	6,2%	7,3%	ns
Diabetis	9,8%	9,9%	9,8%	ns
HTA	24,2%	19,8%	28,7%	0,061
Trastorns pròstata	6,1%	12,3%	-----	ns
AVC	1,8%	2,5%	1,2%	ns
Cardiopatia isquèmica	5,8%	6,8%	4,9%	ns
Problemes nerviosos / depressió	20,6%	13%	28%	<0,001
Cataractes	6,4%	4,9%	7,9%	ns
Sordesa	4,3%	4,9%	3,7%	ns
Hèrnia hiat	44,5%	43,8%	45,1%	ns

Una altra dada a tenir en compte és la proporció de pacients estudiats que en algun moment han rebut tractament pel reflux gastroesofàgic; concretament 45% de tots els malalts han sigut tractats el què representa el 43,2% dels homes i el 47% de les dones, sense diferències estadísticament significatives ($p=0,497$).

El fàrmac més utilitzat en el tractament del RGE ha sigut un inhibidor de la bomba de protons; el 67% dels pacients refereixen haver pres en algun moment omeprazol. La resta de fàrmacs han sigut utilitzats en menor mesura; el 27% ha pres algun tipus d'antiàcid, el 4% ha pres procinètics i el 2%, fàrmacs antagonistes dels receptors H_2 com la ranitidina.

8.1.2 ESTUDI DE VALIDACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES DE REFLUX GASTROESOFÀGIC ÀCID

Donat que la tesi doctoral està subdividida en diferents estudis, és important descriure de nou les característiques epidemiològiques de la mostra en funció dels diferents grups i poder determinar si alguna de les característiques està condicionada al fet de pertànyer a un grup o a un altre.

La primera part de l'estudi correspon a l'avaluació de la validesa diagnòstica del qüestionari clínic de símptomes de reflux gastroesofàgic àcid que inclou 120 pacients derivats a l'Hospital de Mataró pel seu metge de capçalera durant un període de 3 mesos per sospita clínica de reflux gastroesofàgic i en els que se'ls hi realitza una FGS i/o pH-metria de 24h per confirmar o descartar el diagnòstic. Aquestes proves determinen 2 grups: 76 pacients amb el diagnòstic de MRGE i 44 pacients en els que s'exclou.

El 54% dels pacients diagnosticats de MRGE són homes i el 46% són dones amb una edat mitjana global de 49,3 anys (DT 17,3 anys). El grup de validació sense reflux inclou un 61% d'homes i un 39% de dones amb una edat mitjana de 51,4 anys (DT 17,1 anys) sense que s'observin diferències estadísticament significatives ($p > 0,05$) entre els dos grups.

Pel què fa al nivell d'estudis, la distribució en els dos grups és molt semblant. Dels 76 pacients diagnosticats de MRGE, el 57% refereixen haver cursat estudis primaris i el 22%, batxillerat. Un 11% no té estudis però sap llegir i escriure i el 9% té estudis universitaris. El 1% restant són pacients analfabets.

Dels 44 pacients que formen part del grup de validació sense reflux, un 53% té estudis de batxillerat i un 20% no té estudis però sap llegir i escriure. El 14% refereix haver cursat estudis de batxillerat i el 11%, universitaris. La resta de pacients, un 2%, no saben llegir ni escriure.

Del conjunt d'antecedents patològics registrats en aquests pacients cal destacar l'alta prevalença d'hèrnia de hiata que refereixen els pacients del grup de validació del qüestionari ($\approx 75\%$). És aquest subgrup de pacients el que presenta clínica de reflux gastroesofàgic i que són derivats a l'Hospital de Mataró per confirmar o descartar el diagnòstic. Per tant és lògic que la prevalença sigui alta tot i no ser un diagnòstic confirmat (Taula 2).

Aquesta alta prevalença d'hèrnia de hiata comporta que la major part dels pacients hagin rebut en un moment o altre tractament mèdic. Concretament, el 78% dels pacients diagnosticats de reflux gastroesofàgic i el 59% dels que no han sigut tractats amb algun fàrmac antisecretor o procinètic.

Majoritàriament, els pacients han rebut tractament amb inhibidors de la bomba de protons com l'omeprazol sent la resta de tractaments minoritaris. Del grup de validació amb diagnòstic de RGE, el 69% han pres omeprazol, el 27% antiàcids i el 4% restant altres tractaments com els procinètics. Dels 44 pacients amb el diagnòstic descartat, un 74% ha pres omeprazol, un 19% antiàcids i un 7% procinètics.

8.1.3 ESTUDI DELS PACIENTS AMB COLELITIASI I DELS PACIENTS CONTROL

Al segon subestudi, s'estudia la prevalença de MRGE en 135 pacients amb colelitiasi i en 71 pacients amb el diagnòstic d'hèrnia o hemorroides que formen el grup control.

El 75% dels pacients amb colelitiasi són dones i un 25% són homes, tots ells amb una edat mitjana de 56,1 anys (DT 14,2 anys). El contrari succeeix en el grup control on el 15% de la mostra són dones i el 85% són homes amb una edat mitjana de 56,8 anys (DT 15,9 anys) sense que s'observin diferències estadísticament significatives entre els dos grups en referència a l'edat.

Pel que fa al nivell d'estudis assolits, el 57% dels pacients amb colelitiasi refereixen haver cursat estudis primaris, un 18% no té estudis però sap llegir i escriure i un 16% té estudis de batxillerat; el 6% no sap llegir ni escriure i el 3% restant té estudis universitaris.

Del grup control, el 37% té estudis primaris i el 32% ha cursat estudis de batxillerat; el 25% no té estudis però sap llegir i escriure i el 6% restant refereix tenir estudis universitaris.

En relació als antecedents patològics d'aquests dos grups de malalts, la distribució és semblant a la població general catalana i, igual com s'ha descrit anteriorment, destaquen tres entitats: l'artrosi, la HTA i els problemes nerviosos o de depressió. L'artrosi està representada en major mesura en el grup de pacients amb colelitiasi ja que és una patologia influenciada pel gènere i en aquest grup hi predominen les dones. El mateix succeeix amb la HTA i els problemes nerviosos o de depressió, objectivant diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) en els tres casos. El contrari s'observa amb els problemes de pròstata que tenen una incidència més alta en el grup control on

predominen els homes, existint diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$).

Taula 2. Antecedents patològics dels pacients de l'estudi separats per grups

	COLELITIASI n=135	CONTROL n=71	VALIDACIÓ AMB RGE n=76	VALIDACIÓ SENSE RGE n=44	p
Al·lèrgies cròniques	10,4%	15,5%	10,5%	2,3%	ns
Artrosi	32,6%	9,9%	31,6%	31,8%	0,003
Bronquitis crònica	5,9%	9,9%	9,2%	13,6%	ns
Asma	5,2%	7%	10,5%	4,5%	ns
Diabetis	9,6%	15,5%	6,6%	6,8%	ns
HTA	32,6%	25,4%	11,8%	18,2%	0,006
Trastorns pròstata	14,7%	20%	5%	3,8%	ns
AVC	0,7%	4,2%	1,3%	2,3%	ns
Cardiopatia isquèmica	6,7%	5,6%	3,9%	6,8%	ns
Problemes nerviosos / depressió	27,4%	5,6%	26,3%	13,6%	0,001
Cataractes	11,1%	2,8%	2,6%	4,5%	0,036
Sordesa	4,4%	4,2%	3,9%	4,5%	ns
Hèrnia hiatal	33,3%	19,7%	75,3%	65,9%	<0,001

Si es valora el tractament rebut pel reflux gastroesofàgic, el 38% dels pacients amb colelitiasi han sigut tractats en algun moment i només el 15,5% dels pacients del grup control, objectivant diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$).

Tal i com s'ha descrit prèviament en els altres grups, el fàrmac més utilitzat és l'omeprazol. Concretament, en el grup amb colelitiasi, el 64% ha pres IBP'S, el 32% antiàcids i la resta, en la mateixa proporció, un 2% en cada cas, han pres ranitidina o procinètics.

Dels pacients del grup control, el 50% han rebut tractament amb omeprazol, un 25% amb antiàcids i el 25% restant, antagonistes dels receptors H₂ com la ranitidina.

8.2 AVALUACIÓ DE LA VALIDESA DIAGNÒSTICA DEL QÜESTIONARI CLÍNIC (SUBESTUDI 1)

Els resultats obtinguts en aquest estudi de validació del qüestionari de símptomes de RGE permeten determinar les característiques psicomètriques del test, la seva precisió diagnòstica i si el qüestionari és un bon mètode clínic per a diagnosticar o excloure el diagnòstic de reflux.

Una vegada realitzada la pH-metria de 24 hores i/o la fibrogastrososcòpia als 120 pacients amb sospita de RGE es determina que 76 pacients presenten reflux gastroesofàgic i 44 no.

A l'administrar el qüestionari als 120 pacients de l'estudi de validació, cadascú obté una puntuació final (des de -7pt fins a +18pt). Si s'agrupen els pacients en dos grups en funció de si es confirma o no el diagnòstic de reflux per pH-metria de 24 hores o endoscòpia i es calcula la mitjana de cada grup, s'observa que els pacients diagnosticats de reflux obtenen una puntuació final de 9 (DT 4,5pt); en canvi, els pacients que no presenten reflux perquè la pH-metria de 24 hores i la FGS són negatives obtenen una puntuació en el qüestionari de símptomes inferior, concretament la mitjana és de 4,5 (DT 4,5pt), existint una diferència estadísticament significativa entre els dos grups ($p < 0,001$).

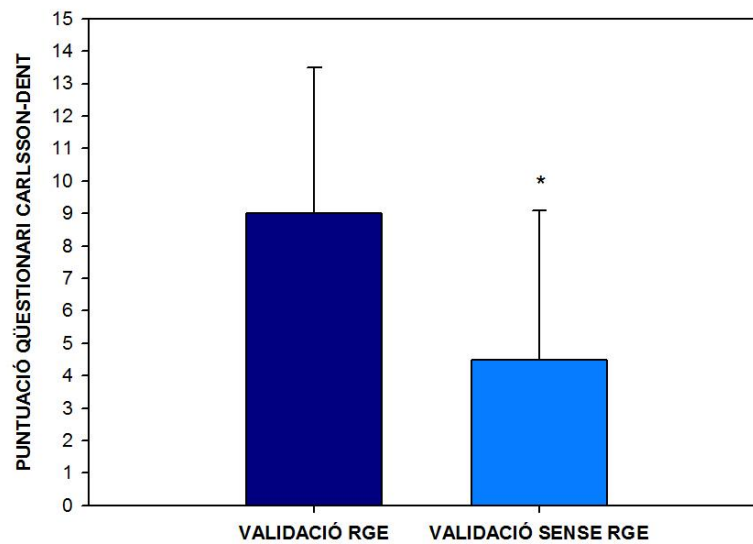


Figura 13. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels grups de validació del qüestionari. * $p < 0,001$

Per analitzar la validesa diagnòstica del qüestionari en quant al diagnòstic de símptomes de reflux gastroesofàgic es realitza una corba ROC, assumint com a *Gold Standard* la pH-metria de 24h o la fibrogastrososcòpia positiva. Aquesta prova ens mostra que el qüestionari és una bona eina diagnòstica per a mesurar els símptomes de reflux amb una àrea sota la corba del 81,2%.

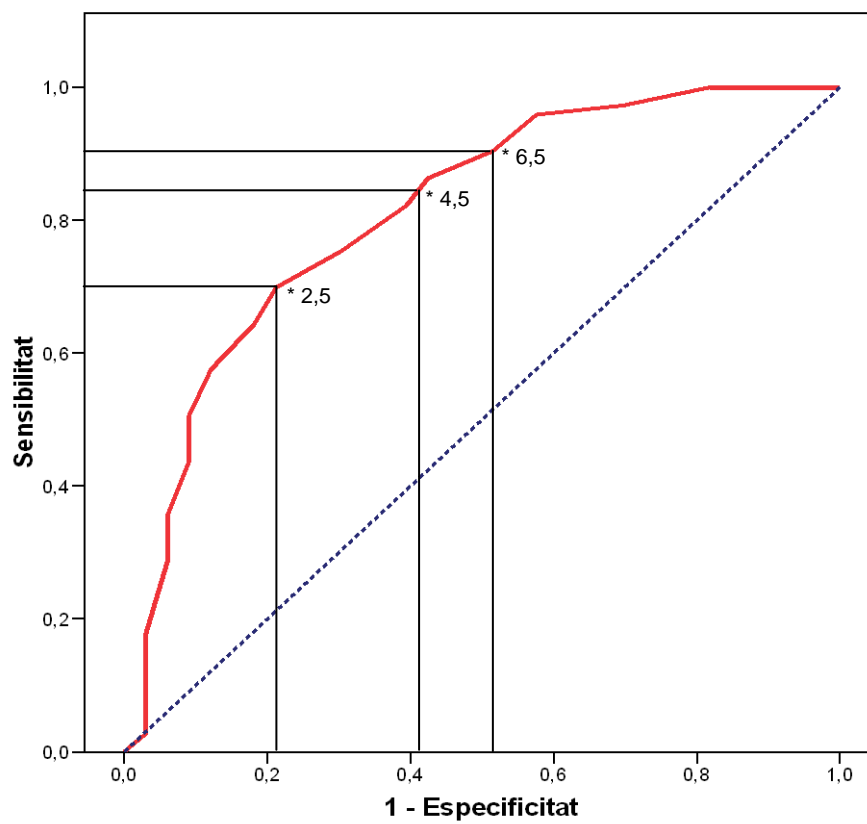
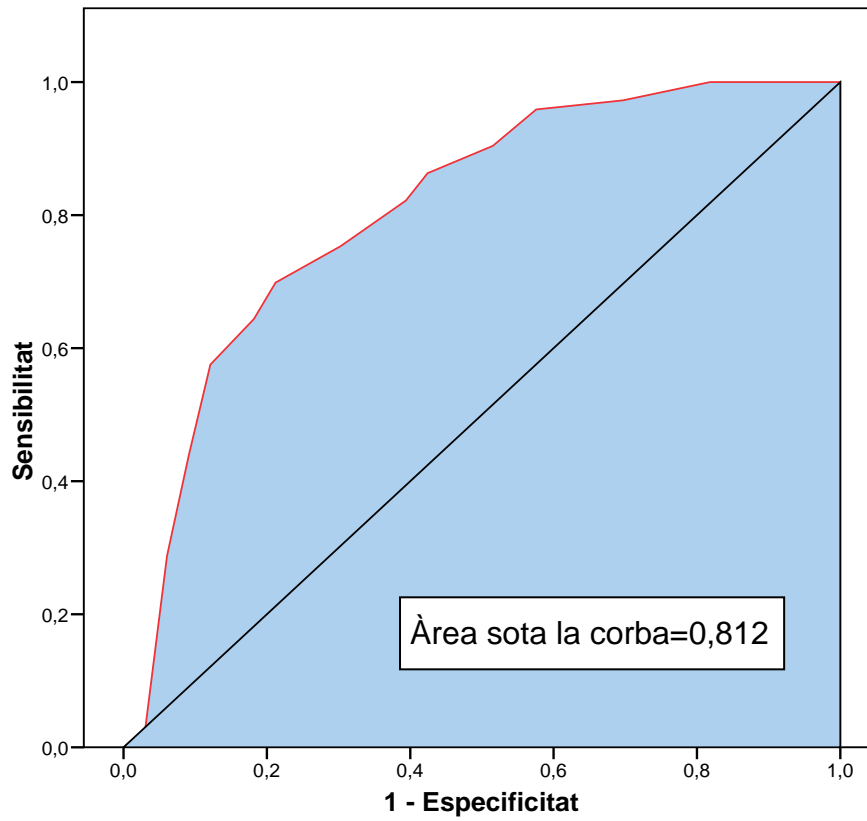


Figura 14. Representació de la corba ROC de la precisió diagnòstica del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent

Tenint en compte els valors de Sensibilitat i Especificitat que ens dóna la corba ROC (se'n mostren 3 a la Taula 3), en aquest estudi es considera com un bon punt de tall del qüestionari de símptomes a partir del qual es pot diagnosticar de reflux gastroesofàgic el valor de 4,5, amb una sensibilitat del 82,2% i una especificitat del 60,6%. Tot i així, independentment del punt de tall que s'esculli, la sensibilitat i l'especificitat del qüestionari de símptomes és bona.

Per tant, més del 80% dels pacients amb reflux gastroesofàgic obtindran una puntuació total en el qüestionari de símptomes superior a 4,5 i més del 60% dels pacients sense reflux obtindran una puntuació per sota de 4,5. En menys d'un 20% dels casos amb puntuacions inferiors a 4,5 els pacients presentaran RGE (falsos negatius) i en un 40% dels pacients amb puntuacions superiors a 4,5 no tindran realment reflux (falsos positius).

Taula 3. Sensibilitat i Especificitat del qüestionari de símptomes de RGE

PUNTS DE TALL	SENSIBILITAT	ESPECIFICITAT	VPP	VPN
2,5	90,4%	48,5%	79,5%	69,6%
4,5	82,2%	60,6%	82,2%	60,6%
6,5	69,9%	78,8%	87,9%	54,2%

8.3 ESTUDI DE LA PREVALENÇA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS GRUPS D'ESTUDI: COLELITIASI I CONTROL (SUBESTUDI 2)

Una vegada validat el qüestionari de símptomes per diagnosticar el reflux gastroesofàgic s'ha utilitzat aquest mètode clínic i la puntuació obtinguda al qüestionari per determinar la prevalença de RGE en els pacients diagnosticats de colelitiasi i comparar-la amb la dels pacients del grup control.

A l'administrar el qüestionari de símptomes s'observa que en el grup de pacients amb colelitiasi la puntuació obtinguda és superior a la obtinguda pels pacients amb hemorroides o hèrnia inguinal; concretament la mitjana de les puntuacions globals dels 135 pacients amb litiasi vesicular és de 7,3 punts (DT 5,3 pt) i la dels 71 pacients del grup control és de 2,8 punts (DT 4,7 pt).

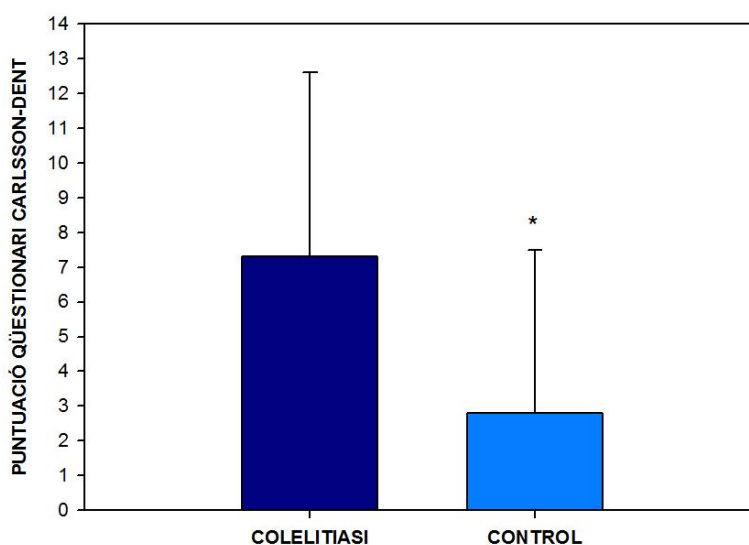


Figura 15. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels pacients amb colelitiasi i pels controls. * $p < 0,05$

Malgrat la puntuació mitjana dels pacients amb colelitiasi és superior a la del grup control, la prevalença de reflux a cada grup varia en funció de quin valor en la puntuació final del qüestionari es determini a partir del qual es diagnostica el RGE.

Independentment del valor que es determini com a punt de tall, la prevalença de RGE sempre és superior en el grup de pacients diagnosticats de colelitiasi respecte el grup control i les diferències són estadísticament significatives en tots els casos. Si es determina un valor de 2,5 com a puntuació global en el qüestionari a partir del qual es diagnostica el reflux, s'observa una prevalença del 79% en els pacients amb colelitiasi i del 35% en els pacients del grup control. Si es fixa com a punt de tall una puntuació superior, per exemple 6,5, evidentment la prevalença disminueix en els dos grups però continua sent el doble en el grup amb litiasi vesicular. Però el valor que finalment es determina com a punt de tall és el de 4,5 punts totals en el qüestionari; això determina que la prevalença de reflux gastroesofàgic en els pacients amb colelitiasi sigui del 72% i en el grup control del 28%, amb una diferència estadísticament significativa ($p < 0,001$).

Taula 4. Prevalença de RGE en els grups d'estudi

PUNTUACIÓ FINAL	COLELITIASI	CONTROL (HEMORROIDES, HÈRNIA)	p
2,5	79,3%	35,2%	0,001
4,5	71,9%	28,2%	0,001
6,5	54,8%	21,1%	0,002

8.4 COMPARACIÓ DE LA PREVALENCIA DE SÍMPTOMES DE REFLUX GASTROESOFÀGIC ENTRE ELS GRUPS DE L'ESTUDI DE VALIDACIÓ I ELS GRUPS D'ESTUDI (COLELITIASI I CONTROL)

Si es comparen els resultats dels quatre grups obtinguts en el qüestionari de símptomes es pot observar cert paral·lelisme entre els grups de validació del qüestionari i els grups d'estudi (colecistiti i control). Els pacients del grup de validació amb RGE i els pacients amb colecistiti obtenen en el qüestionari una puntuació molt més elevada que els pacients del grup de validació sense RGE i els pacients del grup control. Aquest fet porta a pensar que existeix algun factor comú que determina aquests resultats.

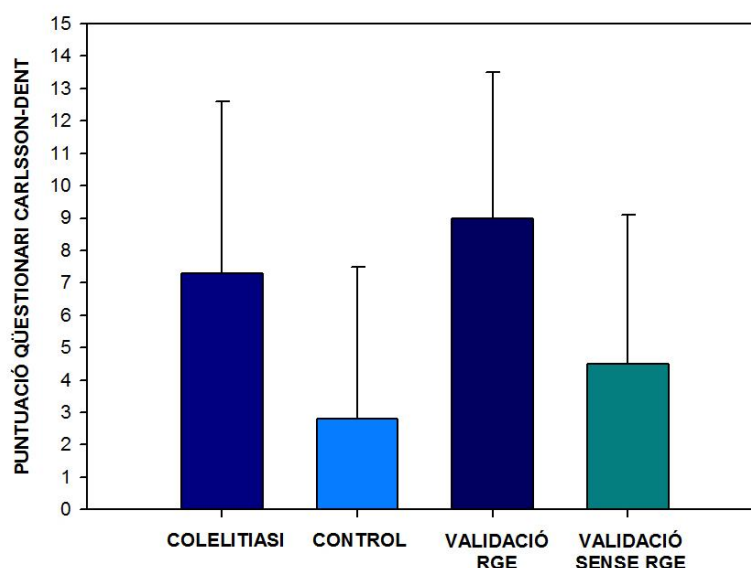


Figura 16. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi

Un dels possibles factors que podrien influir en el resultat obtingut en el qüestionari seria el gènere dels pacients ja que la distribució per sexe en els diferents grups no és homogènia. Per determinar si es tracta d'un factor de confusió, s'ha calculat la puntuació mitjana obtinguda en el qüestionari en cada subgrup (home/dona) pels diferents grups d'estudi.

Els pacients homes amb colelitiasi obtenen una puntuació mitjana de 6,5 (DT 5,1pt) en el qüestionari de símptomes i les pacients dones de 7,5 (DT 5,3pt). En el grup control, els homes obtenen una puntuació de 2,7 (DT 4,9pt) i les dones de 3,3 (DT 3,2pt). Per tant, independentment del gènere, els pacients amb colelitiasi obtenen una puntuació superior que els pacients del grup control, amb diferències estadísticament significatives (homes 6,5 vs 2,7; $p=0,001$) (dones 7,5 vs 3,3; $p=0,008$).

A l'estudi de validació s'observa el mateix fet. Els homes diagnosticats de RGE obtenen una puntuació mitjana de 9,8 (DT 3,7pt) en el qüestionari de símptomes i les dones de 8,1 (DT 5,3pt). En el grup de validació sense reflux, els homes obtenen una puntuació total de 4 (DT 4,5pt) i les dones de 5,2 (DT 4,8pt). Per tant, en aquests grups, el gènere tampoc és un factor de confusió en la puntuació total obtinguda en el qüestionari de símptomes (homes 9,8 vs 4; $p<0,001$) (dones 8,1 vs 5,2 $p=0,053$).

D'aquesta manera, tot i separar les puntuacions obtingudes per gènere, continuen existint diferències entre els mateixos grups. Tant els homes com les dones dels grups amb colelitiasi i de validació amb RGE obtenen en el qüestionari una puntuació més elevada que els grups control i de validació sense RGE.

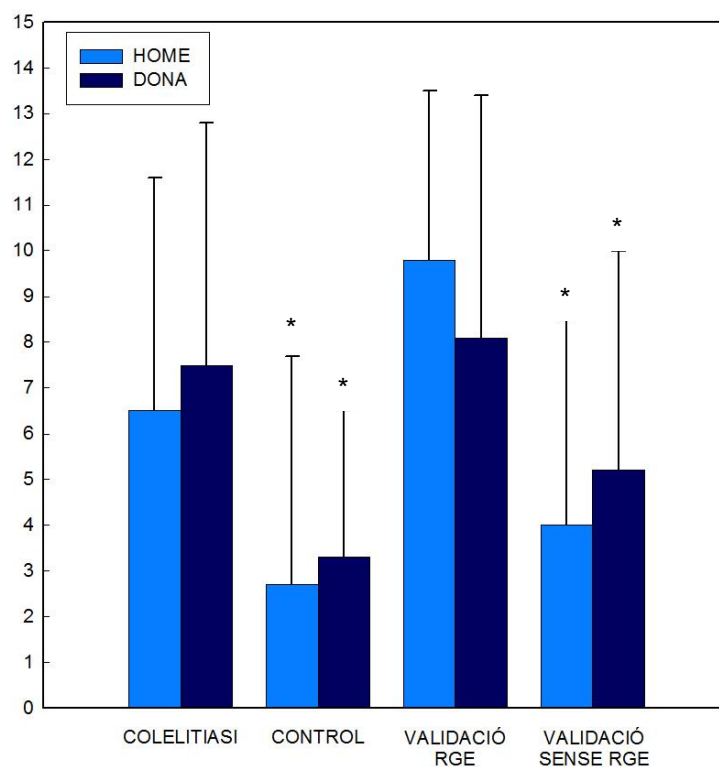


Figura 17. Efecte del gènere en la puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi. * $p < 0,05$ al comparar el mateix gènere de diferents grups

Si enlloc de representar les puntuacions obtingudes en el qüestionari de símptomes pels diferents grups es calcula la prevalença de reflux gastroesofàgic, s'observa que en el grup de colelitiasi i en el de validació amb RGE la prevalença és molt més alta que en el grup control i en el grup de validació sense RGE. Aquest fet es repeteix independentment del punt de tall que s'esculli a partir del qual es fa el diagnòstic de reflux gastroesofàgic.

Taula 5. Prevalença de RGE en els grups d'estudi i en els grups de validació

PUNTS DE TALL	COLELITIASI	CONTROL	p	VALIDACIÓ AMB RGE	VALIDACIÓ SENSE RGE	p
2,5	79,3%	35,2%	<0,001	89,5%	59,1%	<0,001
4,5	71,6%	28,2%	<0,001	81,6%	45,8%	<0,001
6,5	54,8%	21,1%	<0,001	69,7%	29,5%	<0,001

De la mateixa manera que s'han obtingut les puntuacions en el qüestionari de símptomes agrupades per gènere, també s'ha calculat la prevalença de símptomes de reflux, separant homes i dones.

Tal i com s'ha vist fins ara, independentment del punt de tall que s'esculli com de quin gènere es tracti, la prevalença continua sent més alta en el grup amb colelitiasi; això si, només amb diferències estadísticament significatives en el grup dels homes.

Taula 6. Efecte del gènere en la prevalença de RGE en els grups d'estudi

HOMES			
PUNT DE TALL	COLELITIASI	CONTROL	p
2,5	79,4%	31,7%	<0,001
4,5	67,6%	25%	<0,001
6,5	47,1%	21,7%	0,001

DONES			
PUNT DE TALL	COLELITIASI	CONTROL	p
2,5	79,2%	54,5%	0,066
4,5	73,3%	45,5%	0,055
6,5	57,4%	18,2%	0,013

Un altre possible factor de confusió que podria esbiaixar els resultats seria la presència d'hèrnia de hiata en els pacients ja que la seva distribució no és homogènia en tots els grups. Tal i com s'ha descrit prèviament a l'apartat d'epidemiologia, la prevalença d'hèrnia de hiata, tot i no ser un diagnòstic confirmat radiològic o endoscòpicament, és molt més alta en els grups de validació del qüestionari ja que es tracta de pacients amb sospita de reflux gastroesofàgic i, per tant, probable hèrnia de hiata. En el grup de colelitiasi aquesta prevalença també és més alta que en el grup control però no assoleix els valors dels grups de validació.

Si es separen els pacients dels quatre grups en funció de si estan diagnosticats d'hèrnia de hiata o no, s'observa que les puntuacions que obtenen en el qüestionari de símptomes de reflux els pacients amb hèrnia de hiata, ja siguin del grup de validació com del grup d'estudi, són més altes que les dels pacients no diagnosticats d'hèrnia de hiata. Els pacients amb hèrnia de hiata del grup colelitiasi obtenen 9,1 punts (DT 4,5pt) en el qüestionari de símptomes, els del grup control, 5,1 punts (DT 5,2pt), els del grup de validació amb RGE n'obtenen 9,2 (DT 4,3pt) i els del grup de validació sense RGE, 5 punts (DT 5,1pt). Totes aquestes puntuacions són superiors a la dels subgrups sense hèrnia de hiata; els pacients del grup colelitiasi obtenen 6,3 punts (DT 5,4pt), els del grup control, 2,3 punts (DT 4,5pt), els del grup de validació amb reflux n'obtenen 8,5 (DT 5,2pt) i els del grup de validació sense reflux, 3,4 punts (DT 3,3pt). Per tant, el fet de tenir hèrnia sí que té un efecte sobre el reflux

gastroesofàgic. Però alhora, la colelitiasi també influeix en el RGE perquè aquests pacients, tinguin o no hèrnia de hiata, obtenen una puntuació més alta que el grup control amb diferències estadísticament significatives en tots els casos.

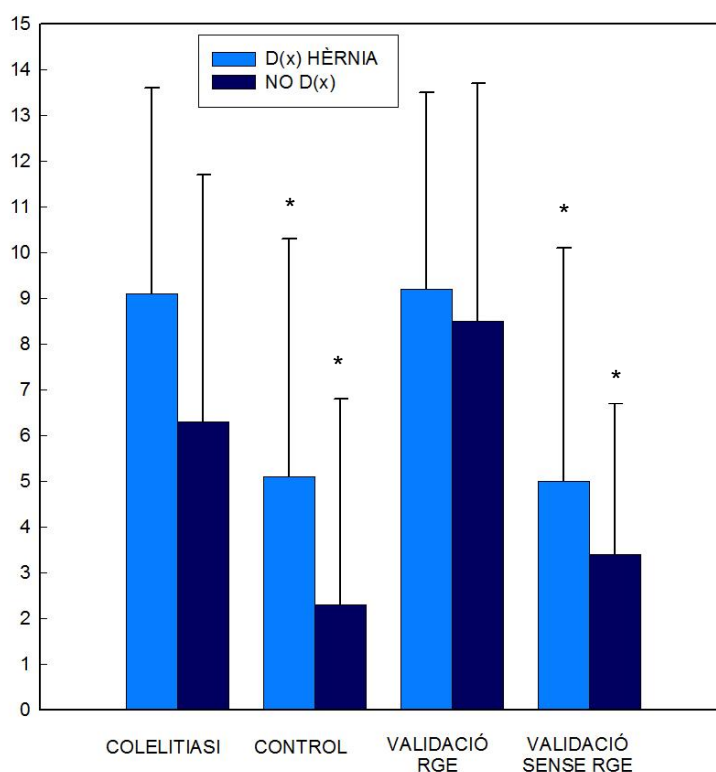


Figura 18. Efecte de l'hèrnia de hiata en la puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels quatre grups d'estudi. * $p < 0,05$ al comparar el mateix gènere de diferents grups

Al representar els resultats obtinguts en una taula de prevalències i separant els pacients en funció de si estan diagnosticats de hèrnia de hiata o no, s'observa que els malalts amb colelitiasi tenen una prevalença de reflux més elevada que els pacients controls, independentment del punt de tall que s'esculli a partir del qual es fa el diagnòstic de RGE i observant diferències estadísticament significatives en tots els casos.

Taula 7. Efecte de l'hèrnia de hiata en la prevalença de RGE en els grups d'estudi

D(x) HÈRNIA			
PUNT DE TALL	COLELITIASI	CONTROL	p
2,5	93,3%	57,1%	<0,001
4,5	88,9%	50%	0,002
6,5	64,4%	50%	0,333

NO D(x) HÈRNIA			
PUNT DE TALL	COLELITIASI	CONTROL	p
2,5	72,2%	29,8%	<0,001
4,5	63,3%	22,8%	<0,001
6,5	50%	14%	<0,001

Posteriorment es realitza l'estudi estadístic de regressió lineal tenint en compte les dues variables avaluades (gènere i hèrnia hiata) i el diagnòstic de colelitiasi pel què fa a la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic. Aquests resultats suggereixen que, independentment del gènere i del fet de tenir hèrnia de hiata, els pacients amb colelitiasi obtenen en el qüestionari de símptomes de reflux una puntuació superior.

Taula 8. Estudi de regressió lineal per les variables de gènere, hèrnia de hiata i colelitiasi

	BETA	p
GÈNERE	-0,871	0,299
HÈRNIA HIATA	2,820	<0,001
COLELITIASI	3,548	<0,001

L'estudi de regressió logística mostra uns resultats semblants. Aquests valors demostren de nou que tant el fet de tenir hèrnia de hiat com colelitiasi influeixen en la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic multiplicant per 4,09 i 4,8 respectivament, independentment dels altres dos factors.

Taula 9. Estudi de regressió logística per les variables de gènere, hèrnia de hiat i colelitiasi.

	ODDS RATIO	p
GÈNERE	0,623	0,209
HÈRNIA HIAT	4,093	<0,001
COLELITIASI	4,807	<0,001

8.5 PROVES FUNCIONALS DIGESTIVES EN ELS PACIENTS AMB COLELITIASI

8.5.1 ESTUDIS DE FISIOLOGIA ESOFÀGICA: PH-METRIA DE 24H I MANOMETRIA ESOFÀGICA (SUBESTUDI 3)

Amb la finalitat de determinar en els pacients amb colelitiasi l'existència de reflux gastroesofàgic i caracteritzar-lo es realitza, sense seleccionar, a gairebé la meitat d'aquests pacients dues proves funcionals digestives: la pH-metria de 24h i la manometria esofàgica. Aquestes proves permeten quantificar l'exposició esofàgica a l'àcid i determinar la funcionalitat de l' esfínter esofàgic inferior (EEI) i del cos esofàgic.

La pH-metria de 24h es realitza en 63 malalts diagnosticats de colelitiasi i les dades més rellevants obtingudes en cada pacient són les següents:

- nombre de refluxos totals registrats en 24h
- nombre de refluxos prolongats (> 5 min)
- durada de l'episodi de reflux més llarg
- temps total en que el pH esofàgic és inferior a 4 (valor considerat patològic a la literatura)
- percentatge en que el pH esofàgic és inferior a 4 respecte el temps total de la prova

Alhora, els mateixos paràmetres s'obtenen específicament en el període postprandial, comptant amb el suport del diari d'activitats que realitza el pacient mentre dura la prova.

Tots els valors que es descriuen corresponen a la mitjana aritmètica obtinguda a partir dels resultats de tots els pacients i la desviació típica corresponent.

Concretament, aquests 63 pacients amb colelitiasi presenten, de mitjana, 121 episodis de reflux gastroesofàgic al llarg de les 24 hores de registre sent considerats 3 d'ells com episodis prolongats. La mitjana de durada del reflux més llarg és de 23 minuts i el temps de pH esofàgic inferior a 4 és de 108 min el què correspon a un 7,9% del temps de registre. Tots aquests paràmetres descriuen una situació de reflux gastroesofàgic patològic.

Tenint en compte només els moments postprandials, els 63 pacients presenten gairebé 38 episodis de reflux en 24h sent 3 d'ells episodis prolongats. La durada mitjana de l'episodi de reflux més llarg és de 10 minuts i el temps en què el pH esofàgic és inferior a 4 són 38 minuts que correspon a un 10% del temps total de registre.

Taula 10. Resultats de la pH-metria de 24h en els pacients amb colelitiasi

	GLOBAL 24h	POSTPRANDIAL
Nombre pacients	63	63
Nº refluxos totals	121,8±150,6	37,7±30,5
Nº refluxos prolongats	3,4±4,0	3,4±2,2
Durada del reflux més llarg (min)	23,4±30,6	10,8±18,7
Durada del pH<4 (min)	108,4±115,9	38±47,4
Durada del pH<4 (%)	7,9±8,5	10,8±13,8

Tots aquests paràmetres descriuen el grau de reflux gastroesofàgic dels pacients amb colelitiasi. Però si només es té en compte el nombre de pacients que presenten un pH esofàgic inferior a 4 més del 4% del temps, s'observa que més de la meitat dels pacients amb colelitiasi (54%) el presenten i, per tant, es poden diagnosticar de reflux gastroesofàgic. Concretament, el 22% presenten

un RGE moderat (pH<4 entre el 4 i 8% del temps de registre) i el 32% presenten un RGE sever (pH<4 més del 8% del temps de registre).

Alhora, si es calcula la puntuació mitjana obtinguda en el qüestionari de símptomes de reflux d'aquests dos subgrups, s'observa que en els pacient amb diagnòstic de RGE per pH-metria de 24h és de 9,8 vs 6,1 dels pacients sense el diagnòstic de reflux, amb diferències estadísticament significatives ($p=0,01$).

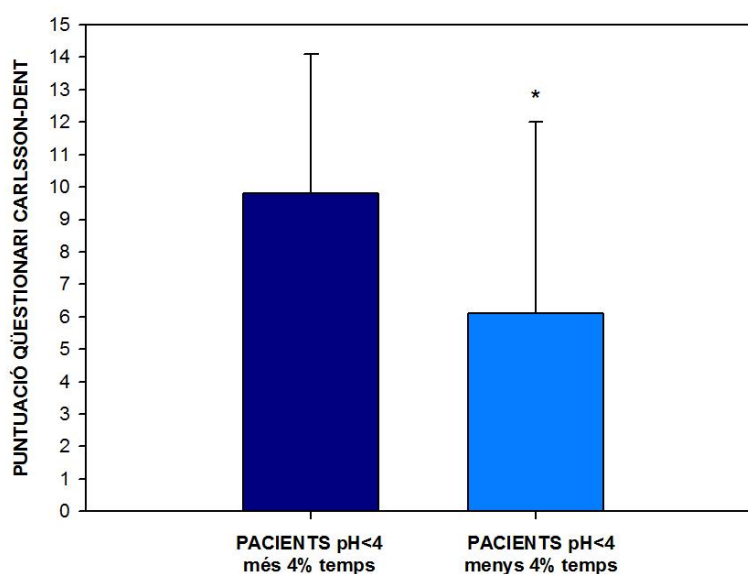


Figura 19. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE pels dos subgrups de pacients amb colelitiasi determinats per la pH-metria de 24h. * $p=0,01$

Aquestes dades permeten valorar objectivament si l'eina escollida per avaluar clínicament la presència de reflux gastroesofàgic, és a dir, el qüestionari de símptomes, té una bona sensibilitat i especificitat tal i com s'havia predit en l'estudi de validació.

S'observa que dels 34 pacients que presenten més del 4% del temps de registre un pH<4, 31 d'ells obtenen una puntuació >4,5 punts en el qüestionari de símptomes; això significa que la sensibilitat del qüestionari és del 91,2%. En canvi, 29 pacients no presenten reflux gastroesofàgic en la pH-metria de 24h i

tan sols 12 d'ells obtenen una puntuació en el qüestionari inferior a 4,5 punts, el què implica una especificitat de la prova del 41,4%.

Taula 11. Representació dels resultats obtinguts a la pH-metria i al qüestionari de símptomes

		pH-metria	
		<4% temps pH<4	>4% temps pH<4
Puntuació total qüestionari	< 4.5 punts	41,4%	8,8%
	> 4.5 punts	58,6%	91,2%

La segona prova funcional que es realitza en els pacients amb colelitiasi, concretament a 64 d'ells, és la manometria esofàgica estacionària, prova que permet determinar els següents paràmetres:

- pressió mitjana de l' esfínter esofàgic inferior
- longitud de l' esfínter esofàgic inferior
- existència o no de dismotilitat esofàgica

Igual que a la pH-metria, els resultats reflectits són la mitjana obtinguda dels 64 registres.

Concretament, la pressió de l'EEL és de 16,9 mmHg (DT 10 mmHg) i la seva longitud de 2,7 cm (DT 0,8 cm). I s'ha objectivat dismotilitat esofàgica (ones de menys de 30mmHg, no oclusives en més del 30% de les deglucions) en el 23% dels pacients.

Al diferenciar 2 subgrups de pacients segons els resultats obtinguts a la pH-metria de 24h, es torna a calcular els paràmetres de la manometria

objectivant que els pacients sense RGE (pH<4 temps<4%) presenten una pressió de l'EEI mitjana de 18,4 mmHg i els pacients amb reflux (pH<4 temps>4%) de 15,9, sense objectivar diferències estadísticament significatives (p=0,146). Al valorar la dismotilitat esofàgica en els 2 grups, el 21,4% dels pacients sense RGE i el 25,8% dels pacients amb reflux la presenten, sense objectivar diferències estadísticament significatives (p=0,766) .

Taula 12. Representació dels resultats de la manometria segons la pH-metria de 24h

		MANOMETRIA	
		Pressió EEI	Dismotilitat esofàgica
PH-METRIA 24H	<4% temps pH<4	18,4	21,4%
	>4% temps pH<4	15,9	25,8%

8.5.2 ESTUDI FUNCIONAL DE LA VESÍCULA BILIAR EN ELS PACIENTS AMB COLELITIASI (SUBESTUDI 4)

L'estudi de la funcionalitat de la vesícula biliar en pacients amb colelitiasi ens permet conèixer el buidament de la vesícula davant un estímul, en concret, davant una ingesta de prova i classificar els pacients en contractors (buidament >50%) i no contractors (buidament <50%).

Els pacients contractors són aquells que als 60 minuts d'haver realitzat la ingesta presenten un volum vesicular inferior al 50% del volum inicial, és a dir, s'ha produït la contracció vesicular i el buidament del seu contingut davant un estímul. Els pacients no contractors són aquells que malgrat haver rebut l'estímul, als 60 minuts presenten un volum vesicular superior al 50% del volum inicial i, per tant, el seu buidament ha sigut menor.

L'estudi de buidament vesicular es realitza en 128 pacients amb colelitiasi mitjançant ecografies seriades cada 15 minuts durant 2 hores. El buidament de la vesícula es realitza de forma progressiva diferenciant clarament 2 intervals; durant la primera hora hi ha una disminució més o menys significativa del volum vesicular en funció de si es tracta de pacients contractors o no i al llarg de la segona hora hi ha una estabilització del volum. El 60% dels malalts estudiats presenten un buidament vesicular significatiu (>50%) davant la ingesta de prova i per tant es consideren contractors. La resta de pacients, en concret 51, mostren un buidament inferior al 50% i, per tant, es consideren no contractors. Al comparar les dues corbes de buidament s'objectiva que hi ha diferències estadísticament significatives entre elles ($P_{MLG} < 0,001$).

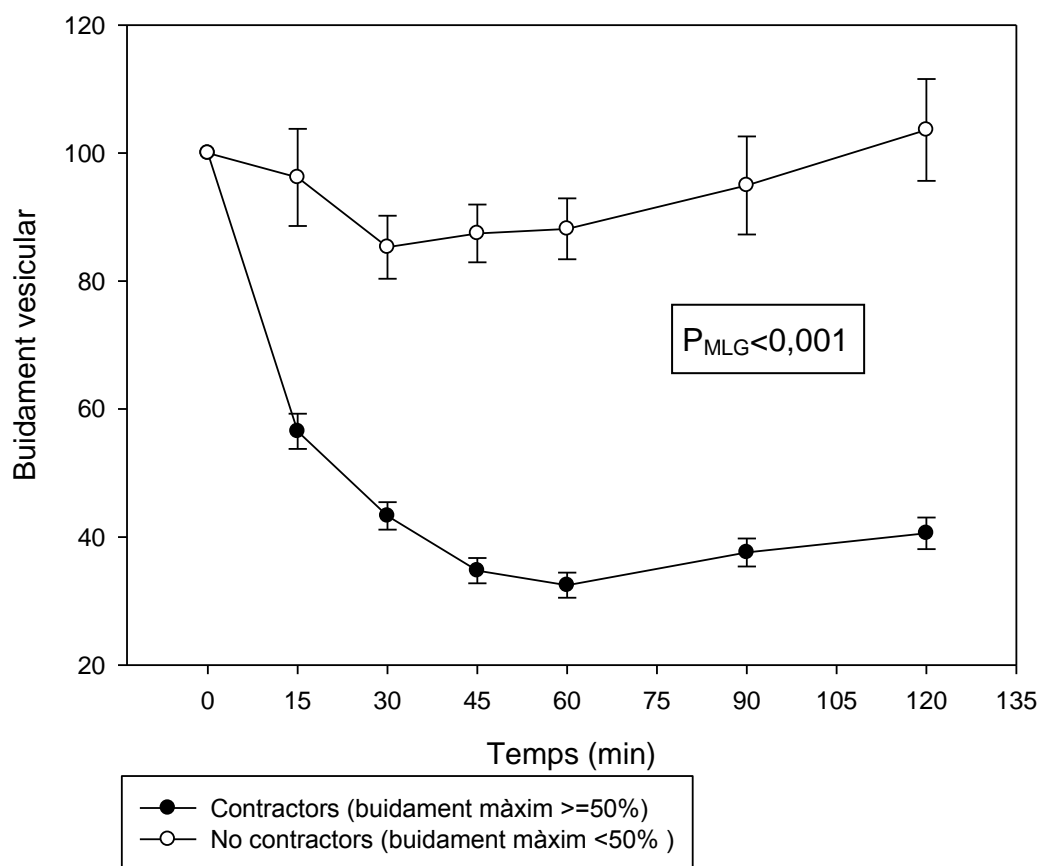


Figura 20. Evolució del buidament vesicular segons buidament màxim. Diferenciació entre contractors i no contractors

De la mateixa manera que els pacients es divideixen en dos grups, contractors i no contractors, tenint en compte el valor del 50% del volum vesicular com a punt mig, aquests també es poden subdividir en 4 grups en funció de quartils: buidament vesicular inferior al 25%, buidament vesicular entre el 25 i 50% del volum inicial, buidament vesicular entre el 50 i 75% i buidament vesicular superior al 75%. El 16% dels pacients formen part del primer grup, el 21% formen part del segon grup, el 33% dels pacients presenten un buidament entre el 50 i el 75% i el 30% restant formen part del darrer grup. Al comparar les 4 corbes dues a dues, s'observa que hi ha diferències significatives entre totes elles ($P_{MLG} < 0,001$).

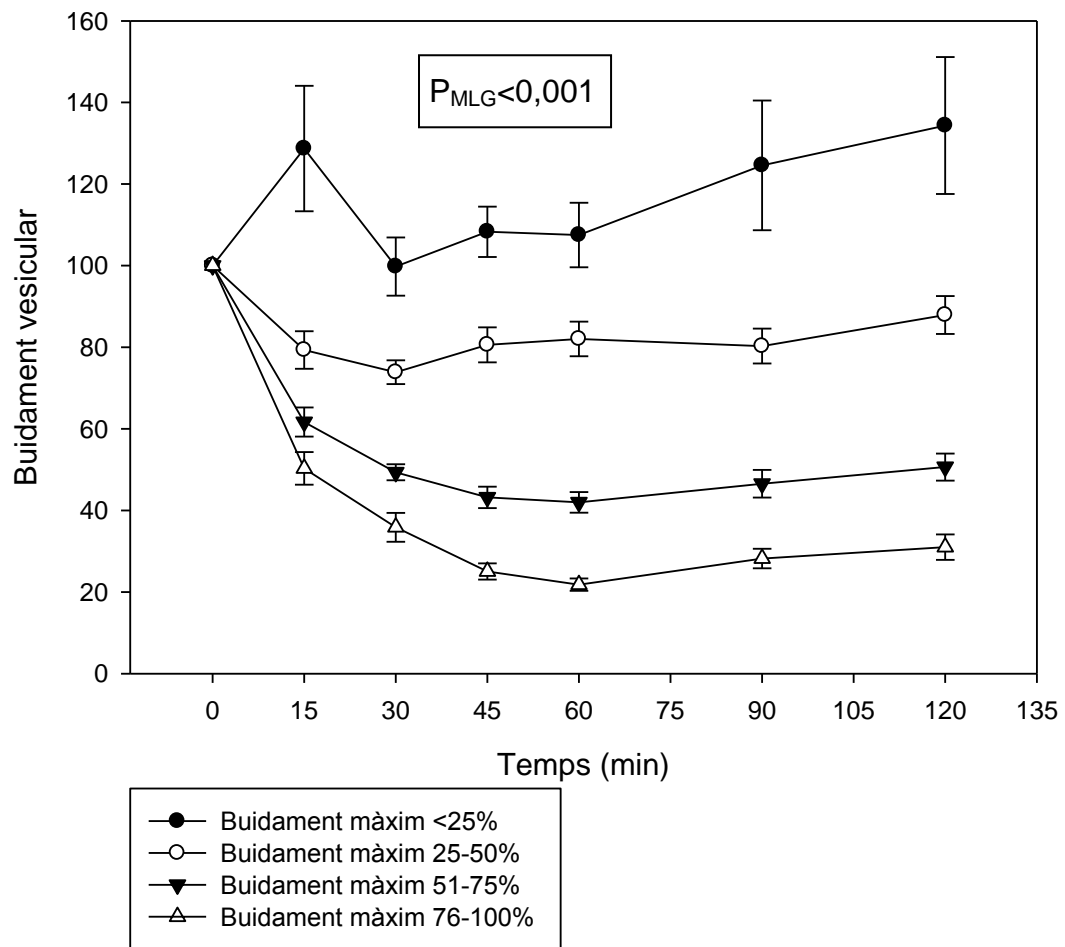


Figura 21. Evolució del buidament vesicular segons buidament màxim. Diferenciació entre quartils

8.6 VALORACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES I DE LES PROVES FUNCIONALS DIGESTIVES EN FUNCIÓ DEL GRAU DE BUIDAMENT VESICULAR

L'aplicació del qüestionari de símptomes en els pacients amb colelitiasi dóna una puntuació mitjana a partir de la qual es pot diagnosticar la presència de reflux gastroesofàgic. Tal i com es descriu prèviament, una puntuació total en el qüestionari de símptomes superior a 4,5 permet realitzar el diagnòstic de reflux.

Com és conegut, els pacients amb colelitiasi presenten alteracions del buidament vesicular que ocasionen alteracions en l'alliberament de CCK. Aquesta hormona actua, entre altres llocs, a nivell de l'EEI augmentant el nombre de relaxacions transitòries i disminuint la seva pressió postprandial comportant d'aquesta manera la presència de reflux gastroesofàgic.

Davant d'aquesta premissa, és important valorar si el grau de buidament vesicular influencia en la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes i en els resultats de la pH-metria de 24h i la manometria esofàgica, i per tant, en la presència de reflux gastroesofàgic patològic.

Si es separen els pacients amb colelitiasi en funció de l'estudi de buidament vesicular, és a dir, de si són contractors (buidament > 50%) o no ho són (buidament < 50%) s'observa que els pacients contractors obtenen en el qüestionari de símptomes una puntuació mitjana de 7,3 punts i els pacients no contractors de 7,2 punts, sense diferències estadísticament significatives ($p=0,947$).

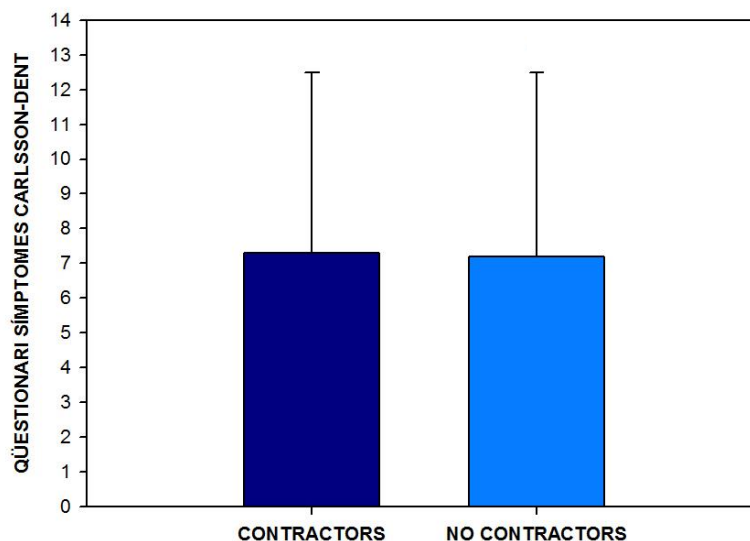


Figura 22. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes pels dos subgrups de pacients amb colelitiasi en funció del buidament vesicular

Al determinar la prevalença de reflux gastroesofàgic en aquests dos grups en funció del buidament vesicular s'observa que el 74% dels pacients contractors i el 68,6% dels pacients no contractors obtenen una puntuació $>4,5$ en el qüestionari de símptomes, és a dir, presenten reflux gastroesofàgic sense objectivar diferències estadísticament significatives ($p=0,550$).

En referència als resultats obtinguts en les proves funcionals digestives aplicades al grup de pacients amb colelitiasi, es realitza l'estudi dels mateixos paràmetres, tant de la pH-metria de 24h com de la manometria, en els subgrups establerts en funció del buidament vesicular per veure si existeixen diferències entre els pacients que tenen un buidament vesicular superior al 50% del seu volum inicial (contractors) i els pacients amb un buidament inferior al 50% (no contractors). Aquest estudi es porta a terme amb 57 pacients als quals se'ls hi ha realitzat les dues proves funcionals digestives.

Concretament, 33 pacients amb colelitiasi pertanyen al grup de contractors els qual presenten una mitjana de 118 episodis de reflux durant les

24h de registre i 3,3 episodis de reflux prolongat. La durada mitjana de l'episodi de reflux més llarg és de 19 minuts i el temps mitjà en què el pH esofàgic és inferior a 4 és de 101 minuts el què correspon al 7,5% del temps total de registre. Tots aquests paràmetres també es mesuren en el període postprandial gràcies al suport del diari d'activitats. Específicament, els 33 pacients contractors presenten 33 episodis de reflux gastroesofàgic després de les ingestes, sent 3 d'ells refluxos prolongats. La durada de l'episodi més llarg en els moments postprandials és de gairebé 7 minuts i la durada del pH inferior a 4 és de 28,5 minuts, el què correspon al 8,6% del temps.

Per una altra banda hi ha 24 pacients amb un buidament vesicular inferior al 50%, és a dir, no contractors, els qual presenten una mitjana de 102 episodis de reflux gastroesofàgic al llarg de les 24h de registre sent 3 d'ells considerats com episodis prolongats. La durada de l'episodi de reflux més llarg és de gairebé 23 minuts i la durada del pH inferior a 4 és de 102 minuts el què correspon al 7,2% del temps total de registre. Pel què fa als resultats obtinguts en el període exclusivament postprandial, són 44 el nombre total d'episodis de reflux i 3 el nombre d'episodis prolongats. La durada de l'episodi postprandial més llarg és de 12 minuts i mig i el temps en què el pH és inferior a 4 són 44 minuts que correspon al 12% del temps de registre.

Taula 13. pHmetria de 24h en els pacients amb colelitiasi segons el seu buidament vesicular

GLOBAL 24h			
	CONTRACTOR	NO CONTRACTOR	p
Nombre pacients	33	24	
Nº refluxos totals	118,9±152,1	102,4±79,1	ns
Nº refluxos prolongats	3,2±4,2	3,6±4,1	ns
Durada del reflux més llarg	19,0±25,3	22,9±21,3	ns
Durada del pH<4 (min)	101,4±109,0	102,2±96,1	ns
Durada del pH<4 (%)	7,5±8,2	7,2±6,7	ns

POSTPANDRIAL			
	CONTRACTOR	NO CONTRACTOR	p
Nombre pacients	33	24	
Nº refluxos totals	33,2±26,7	44,1±38,4	ns
Nº refluxos prolongats	3,2±4,2	3,6±4,1	ns
Durada del reflux més llarg	6,9±7,5	12,3±16,4	ns
Durada del pH<4 (min)	28,5±32,7	44,2±50,1	ns
Durada del pH<4 (%)	8,6±10,4	12,0±14,5	ns

Al realitzar l'estudi estadístic pertinent i comparar els resultats obtinguts pels grups de pacients contractors i no contractors, s'observa que no hi ha diferències estadísticament significatives en cap dels paràmetres estudiats. De

la mateixa manera que si s'estratifiquen més els grups en quartils del 25% tampoc s'observen diferències estadísticament significatives, inclús si es comparen els 2 grups extrems (buidament vesicular inferior al 25% vs buidament vesicular superior al 75%).

Si es determina la prevalença de reflux gastroesofàgic segons els resultats de la pH-metria de 24h en els dos subgrups determinats pel buidament vesicular s'objectiva que el 48,5% dels pacients contractors presenten un pH<4 més del 4% del temps, sent un 18,2% moderat (pH<4 entre 4 i 8% dels temps total de registre) i un 30,3% sever (pH<4 més del 8% del temps). Dels pacients no contractors, el 54,1% presenten RGE patològic, concretament, el 20,8% és moderat i el 33,3% sever.

L'altra prova funcional que s'avalua és la manometria esofàgica i l'estudi es realitza a 58 pacients. De tots els pacients estudiats, 33 pertanyen al grup de contractors. La pressió mitjana del seu esfínter esofàgic inferior és de 17,6 mmHg i la longitud mitjana és de 2,7 cm, objectivant en el 27,3% dels pacients dismotilitat esofàgica.

El grup de no contractors està format per 25 pacients que presenten una pressió mitjana de l'EEI de 16,0 mmHg i una longitud de 2,7 cm. La dismotilitat esofàgica és present en el 20,8% d'aquest grup.

Si es comparen els resultats obtinguts en els dos grups, s'observa que no hi ha diferències estadísticament significatives així com tampoc n'hi ha si es calculen aquests valors en els 4 subgrups del buidament vesicular.

Per tant, malgrat la premissa inicial no s'ha pogut objectivar que alteracions del buidament vesicular provoquin més reflux gastroesofàgic ni més alteracions en la motilitat esofàgica.

8.7 ESTUDI DE LA PREVALENCIA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS PACIENTS INTERVINGUTS: COLECISTECTOMITZATS I CONTROLS (SUBESTUDI 5)

Aquest estudi inclou 189 pacients ja estudiats preoperatoriament. 138 corresponen a pacients amb colelitiasi que han sigut intervinguts realitzant una colecistectomia per laparoscòpia. I la resta, 51 pacients, corresponen al grup control, pacients intervinguts d'hèrnia o hemorroides. A tots ells se'ls administra el qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic i es determina la puntuació final.

Al calcular la mitjana de puntuació obtinguda en els 2 grups s'observa que els pacients colecistectomitzats continuen obtenint una puntuació molt superior a la del grup control, concretament, els pacients intervinguts de colelitiasi obtenen 5,3 punts (DT 5,5pt) en el qüestionari i els pacients intervinguts d'hèrnia o hemorroides n'obtenen 1,2 (DT 3,3pt). Les diferències existents entre els dos grups són estadísticament significatives ($p < 0,001$).

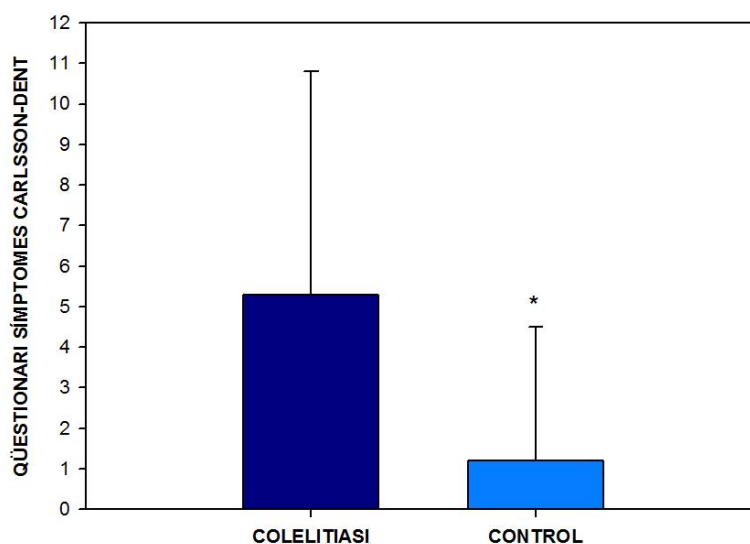


Figura 23. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el postoperatori. * $p < 0,001$

Si es determina la prevalença de reflux gastroesofàgic en aquests pacients tenint en compte que el diagnòstic de reflux es fa amb la obtenció de, com a mínim, 4,5 punts en el qüestionari de símptomes, s'observa que el 47,8% dels pacients colecistectomitzats presenten RGE i tan sols el 11,8% dels controls intervinguts també el presenten amb diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$).

8.8 PROVES FUNCIONALS DIGESTIVES EN ELS PACIENTS COLECISTECTOMITZATS (SUBESTUDI 6)

De la mateixa manera que es realitza preoperatòriament, a 29 pacients colecistectomitzats per via laparoscòpica se'ls realitza un estudi de la funcionalitat del cos esofàgic i de l'EEI mitjançant pH-metries de 24h i manometries estacionàries per determinar el grau de RGE patològic que presenten després de la intervenció.

Els paràmetres que es determinen són els mateixos que en l'estudi preoperatori. De mitjana, aquests pacients presenten 132 episodis de reflux sent 4,5 episodis prolongats. La durada del reflux més llarg és de 17,4 minuts i la durada del temps de pH<4 és de 119 minuts el què representa un 8,1% del temps de registre.

Al determinar aquests paràmetres en el període postprandial s'objectiven 51 episodis de reflux gastroesofàgic sent 2 d'ells episodis prolongats. La durada del reflux més llarg és de 10,8 minuts i la durada del pH<4 és de 48 minuts el què representa un 12,3% del temps postprandial de registre.

Taula 14. Resultats de la pH-metria de 24h en els pacients colecistectomitzats

	GLOBAL 24h	POSTPRANDIAL
Nombre pacients	29	29
Nº refluxos totals	132,3±105,7	51,5±43,1
Nº refluxos prolongats	4,5±4,8	1,93±3,1
Durada del reflux més llarg	17,4±13,9	10,8±10,7
Durada del pH<4 (min)	119±108,1	48,2±49,8
Durada del pH<4 (%)	8,1±7,5	12,3±11,6

Al determinar la prevalença de reflux gastroesofàgic segons la pH-metria de 24h s'objectiva que el 48,4% dels pacients presenten un pH<4 menys del 4% del temps i la resta, el 51,6%, un pH<4 més dels 4% del temps; concretament, el 16,1% presenten RGE moderat (pH<4 entre el 4% i el 8% dels temps total de registre) i el 35,5%, RGE sever (pH<4 més del 8% del temps).

La manometria estacionària esofàgica també es realitza al mateix grup de pacients objectivant una pressió mitjana de l'EEI de 18,9 mmHg i una longitud de 2,7 cm.

8.9 ESTUDI DE LA PREVALENÇA DE REFLUX GASTROESOFÀGIC EN ELS GRUPS D'ESTUDI (COLELITIASI I CONTROL) PRE I POSTINTERVENCIÓ (SUBESTUDI 7)

El darrer subestudi d'aquest treball consisteix en comparar els resultats obtinguts, pre i postoperatòriament, en el qüestionari de símptomes de reflux gastroesofàgic i en les proves de fisiologia esofàgica tant en els pacients amb colelitiasi com en els pacients controls.

Es tracta d'un estudi longitudinal. Al comparar les dades, els valors que es descriuen no són exactament els mateixos que s'han descrit prèviament ja que no en tots els pacients s'han pogut obtenir les dades tant pre com postoperatòriament. En concret, hi ha 110 pacients amb colelitiasi i 51 controls als quals se'ls ha realitzat el qüestionari de símptomes abans i després de la intervenció i 28 pacients amb colelitiasi que se'ls ha realitzat les proves funcionals digestives, pre i postoperatòriament.

8.9.1 GRUP COLELITIASI

Al comparar la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes de reflux, els pacients amb colelitiasi obtenen, preoperatòriament, 7,5 punts (DT 5,3pt) de mitjana i 5,7 punts (DT 5,6pt) postoperatòriament amb diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) entre els dos grups. La prevalença de RGE d'aquests pacients és del 73,6% abans de la intervenció i del 50% després. Aquests resultats mostren que la presència de símptomes de reflux, tot i disminuir després de la intervenció, persisteix elevada respecte la població general.

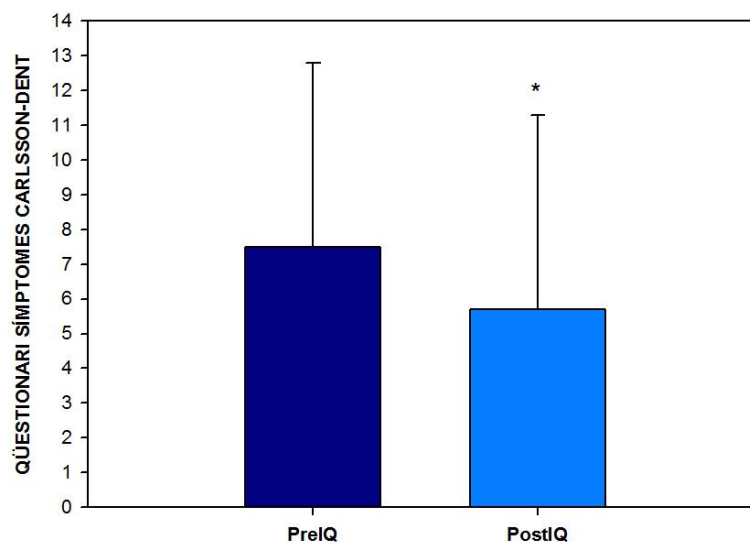


Figura 24. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el grup de colelitiasi, pre i postoperatòriament. * $p < 0,001$

Al representar aquestes dades en una taula de contingència, s'objectiva que el 38,3% dels pacients que preoperatòriament obtenen una puntuació global en el qüestionari de símptomes superior a 4,5 punts passen a obtenir una puntuació inferior a 4,5 després de la colecistectomia. Dos terços d'aquests pacients són considerats contractors en l'estudi de buidament vesicular. Però el més destacable és que de tots els pacients amb colelitiasi que no presenten reflux gastroesofàgic abans de la intervenció, el 17% passen a obtenir una puntuació $>4,5$ en el qüestionari i, per tant, passen a tenir reflux. Tots ells presentaven un buidament vesicular $>50\%$ i per tant, eren contractors.

Taula 15. Taula de contingència dels pacients amb colelitiasi, pre i postoperatòriament, segons el qüestionari de símptomes de RGE

		POSTOPERATORI	
		<4,5	>4,5
PREOPERATORI	<4,5	24 (82,8%)	5 (17,2%)
	>4,5	31 (38,3%)	50 (61,7%)

→ 100% CONTRACTORS

↓

{ 67.9% CONTRACTORS
32.1% NO CONTRACTORS

Si es comparen els resultats obtinguts en la pH-metria de 24h, cap dels paràmetres estudiats presenta diferències estadísticament significatives entre el pre i el postoperatori tot i que en el període postprandial el percentatge de pH<4 s'acosta a la significació ($p=0,083$). El nombre de refluxos totals varia de 102,4 preoperatòriament, a 136 postoperatòriament. El nombre de refluxos prolongats passen de ser 3,8 a 4,7. I la durada del reflux més llarg és de 20,4 min abans de la intervenció i de 17,4 min després. Preoperatòriament, els pacients amb colelitiasi presenten un pH<4 durant 103 min el què representa el 7,7% del temps total de la prova i postoperatòriament, aquest temps passa a ser de 120 minuts, és a dir, un 8,5% del temps. Tot i així, aquests resultats mostren clarament una situació patològica pel què fa al reflux gastroesofàgic tant pre com postoperatòriament.

Taula 16. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24 en els pacients amb colelitiasi, pre i postintervenció

GLOBAL 24h			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	28	28	
Nº refluxos totals	102,4±121,2	136,1±108,8	ns
Nº refluxos prolongats	3,8±4,8	4,7±4,9	ns
Durada del reflux més llarg	20,4±26,3	17,4±14,2	ns
Durada del pH<4 (min)	103,3±108,6	120,6±111,1	ns
Durada del pH<4 (%)	7,7±8,1	8,5±7,8	ns

POSTPRANDIAL			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	28	28	
Nº refluxos totals	35,4±23,7	51,2 ±45,5	ns
Nº refluxos prolongats	1,5±2,5	2±3,3	ns
Durada del reflux més llarg	10,9±15	11,5±11,4	ns
Durada del pH<4 (min)	35,9±42	47,7±53,5	ns
Durada del pH<4 (%)	9,2±11,5	12,2±12,4	0,083

Al representar els resultats obtinguts en la pH-metria de 24h en una taula de contingència, igual que amb els resultats del qüestionari de símptomes, s'objectiva que el 20% dels pacients que tenien reflux preoperatòriament deixen

de tenir-lo i que el 30% dels pacients que no el presentaven presenten en la pH-metria de 24h un registre de pH<4 més del 4% del temps; aquest darrer grup està format, principalment, per pacients contractors.

Taula 17. Taula de contingència dels pacients amb colelitiasi, pre i postoperatòriament, segons la pH-metria de 24h

		POSTOPERATORI	
		<4	>4
PREOPERATORI	<4	10 (71,4%)	4 (28,6%)
	>4	3 (21,4%)	11 (78,6%)

→ 75% CONTRACTORS

↓
67% CONTRACTORS

Els resultats de la manometria tampoc mostren diferències estadísticament significatives. La pressió mitjana de l'EEI abans de la intervenció és de 18,2 mmHg i la seva longitud de 2,7 cm. Després de realitzar la colecistectomia, aquests pacients presenten una pressió mitjana de 19,2 mmHg i una longitud de 2,8 cm.

A partir de l'estudi de buidament vesicular, els pacients amb colelitiasi s'han classificat en contractors i no contractors. Això permet avaluar de nou la puntuació obtinguda en el qüestionari i els paràmetres de les proves funcionals digestives en aquests 2 subgrups i determinar si existeixen diferències entre el pre i el postoperatori.

Els pacients contractors (n=64) obtenen com a puntuació mitjana en el qüestionari de símptomes 7,1 punts, preoperatòriament, i després de ser intervinguts n'obtenen 5,4, existint diferències estadísticament significatives entre els dos grups ($p < 0,05$). En canvi, els paràmetres avaluats en la pH-metria de 24h i en la manometria no mostren diferències excepte en el període postprandial on la significació estadística està al voltant del 0,05.

Taula 18. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24h en els pacients contractors, pre i postintervenció

CONTRACTORS - GLOBAL 24H			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	16	16	
Nº refluxos totals	94±155,7	115±106,8	ns
Nº refluxos prolongats	3,1±4,7	4,4±5,4	ns
Durada del reflux més llarg	19±30,6	17,9±16,1	ns
Durada del pH<4 (min)	90,8±120,3	111,4±118,7	ns
Durada del pH<4 (%)	7,2±9,3	7,8±8,3	ns

CONTRACTORS - POSTPRANDIAL			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	16	16	
Nº refluxos totals	24,7±14,6	48,1±48,8	0,09
Nº refluxos prolongats	0,7±1,9	2,2±4	0,03
Durada del reflux més llarg	6,8±8,4	9,8±11,1	0,08
Durada del pH<4 (min)	21,7±24,6	49,1±64,5	0,04
Durada del pH<4 (%)	7,1±10,5	11,2±13,9	0,07

Els pacients no contractors (n=41) obtenen, preoperatòriament, 7,8 punts en el qüestionari de símptomes de reflux i 6,5 punts postoperatòriament, sense objectivar diferències estadísticament significatives, igual que succeeix amb els paràmetres avaluats en les proves funcionals digestives.

Taula 19. Comparació dels resultats de la pH-metria de 24h en els pacients no contractors, pre i postintervenció

NO CONTRACTORS – GLOBAL 24H			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	12	12	
Nº refluxos totals	113,6±52,4	164,2±109,5	ns
Nº refluxos prolongats	4,8±4,9	5±4,4	ns
Durada del reflux més llarg	22,2±20,3	16,8±11,8	ns
Durada del pH<4 (min)	119,8±93,2	132,8±103,8	ns
Durada del pH<4 (%)	8,3±6,5	9,4±7,3	ns

NO CONTRACTORS - POSTPRANDIAL			
	PREOPERATORI	POSTOPERATORI	p
Nombre pacients	12	12	
Nº refluxos totals	49,9±26,5	55,5±42,5	ns
Nº refluxos prolongats	2,6±2,9	1,8±2,2	ns
Durada del reflux més llarg	17,1±20,5	14,1±11,9	ns
Durada del pH<4 (min)	55,1±53,5	45,9±36,4	ns
Durada del pH<4 (%)	12,4±12,7	13,5±10,2	ns

Aquests resultats mostren que una part dels pacients colecistectomitzats presenten de novo reflux gastroesofàgic objectivat tant des del punt de vista clínic com funcional. Concretament, el 17% dels pacients amb colelitiasi que no presentaven RGE abans de la intervenció obtenen una puntuació elevada en el qüestionari de símptomes després de la colecistectomia i gairebé el 30% dels pacients amb una pH-metria normal presenten un pH<4 més del 4% del temps després de la intervenció.

8.9.2 GRUP CONTROL

La mateixa comparació sobre els símptomes de reflux, pre i postoperatòria, es fa amb el grup control. Aquests pacients obtenen 3,1 punts (DT 5,0pt) en el qüestionari abans de la intervenció i 1,2 punts (DT 3,3pt) després havent-hi diferències estadísticament significatives ($p=0,008$). La prevalença de reflux, segons el qüestionari de símptomes, és, preoperatòriament, del 31,4% i del 11,8% postoperatòriament amb diferències estadísticament significatives ($p=0,006$).

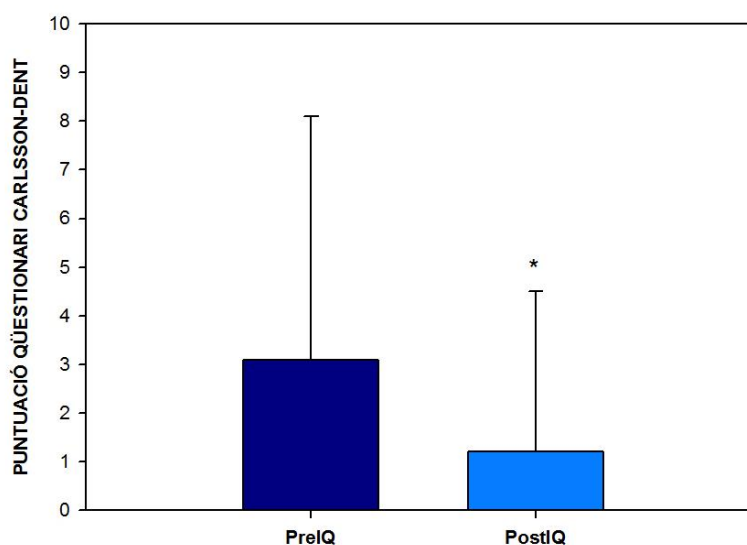


Figura 25. Puntuació obtinguda al qüestionari de símptomes de RGE en el grup control, pre i postoperatòriament. * $p < 0,05$

Al representar les dades en una taula de contingència, s'observa que el 69% del pacients que presenten RGE en el preoperatori deixen de tenir-lo una vegada intervinguts obtenint una puntuació $<4,5$ en el qüestionari de símptomes postoperatori. I 1 pacient que no presenta reflux preoperatòriament obté $>4,5$ punts en el qüestionari de símptomes postoperatori. Aquest fet és el contrari del que s'observa en els pacients amb colelitiasi.

Taula 20. Taula de contingència dels pacients control, pre i postoperatòriament

		POSTOPERATORI	
		<4,5	>4,5
PREOPERATORI	<4,5	34 (97,1%)	1 (2,9%)
	>4,5	11 (68,8%)	5 (31,3%)

9. DISCUSSIÓ

Des de fa molts anys, existeix un interès creixent per part de la comunitat científica per l'estudi de la relació entre la MRGE, la colelitiasi i la colecistectomia. Clàssicament es coneix la relació existent entre l'hèrnia de hiat i la colelitiasi que, junt amb la diverticulosi colònica, formen la Tríada de Saint descrita als anys 50^{8,9}. Més recentment, alguns autors han proposat que la colecistectomia podria induir l'aparició de RGE^{15,17,18}. L'objectiu d'aquesta tesis doctoral ha sigut explorar la relació entre la MRGE, la colelitiasi i la colecistectomia.

La importància de la MRGE recau en la seva alta prevalença, entre un 10 i 15% de la població general adulta, i en la repercussió que té en la salut i en la qualitat de vida dels pacients requerint tractament mèdic durant molts anys o inclús tractament quirúrgic^{46,53-57}. Paral·lelament, la colelitiasi també és una patologia molt freqüent amb una prevalença al voltant d'un 10% en la població general que comporta un tractament quirúrgic en la majoria dels casos.^{23,24} A Catalunya representa la tercera intervenció en freqüència després de les cataractes i les hèrnies.

Per tant, parlem de dues entitats molt prevalents a la nostra comunitat que comporten un consum de recursos sanitaris no menyspreable en forma de consultes mèdiques i despesa farmacèutica en el marc de molts anys de seguiment. Els fàrmacs inhibidors de la bomba de protons, entre ells l'omeprazol, són un dels grups de fàrmacs més receptats i amb major nivell de facturació al Sistema Nacional de Salut. L'any 2007, l'omeprazol va ser el tercer monofàrmac en ventes extrahospitalàries a Espanya amb 230 milions d'euros en ventes⁹⁰. Inclús hi ha estudis que parlen de la persistència de la simptomatologia de la MRGE fins a més de 20 anys després de la colecistectomia^{27,28} fet que perpetua la despesa sanitària. A més a més, autors com *Freedman* relacionen el increment moderat de risc que tenen els pacients colecistectomitzats per desenvolupar adenocarcinoma d'esòfag davant la

presència de MRGE postcolecistectomia³⁴ ja que es tracta d'un tipus de càncer relacionat amb l'esòfag de Barret, en contraposició al carcinoma de cèl·lules escamoses que no ha estat relacionat amb la MRGE⁹¹. Aquest fet comporta una despesa sanitària molt major en forma d'intervencions quirúrgiques, hospitalitzacions i tractaments adjuvants de quimioteràpia i radioteràpia però sobretot, comporta una disminució de la supervivència dels pacients.

L'interès per l'associació d'aquestes dues patologies ha comportat l'existència en la literatura científica de diversos estudis en els quals s'intenten establir els mecanismes i la relació entre el reflux gastroesofàgic i la colelitiasi i/o la colecistectomia. Tot i així, malgrat tractar-se de patologies molt prevalents amb una transcendència clínica significativa, el nombre de treballs és poc nombrós. Aquesta diversitat d'estudis deriven en una àmplia varietat de resultats podent trobar treballs en les dues direccions, és a dir, hi ha autors que estableixen una relació positiva entre la colelitiasi i la presència de reflux gastroesofàgic¹⁰ i n'hi ha d'altres que conclouen totalment el contrari, és a dir, que no estableixen la colelitiasi com un factor de risc per presentar MRGE²¹. Alguns d'aquests autors junt amb d'altres de nous també publiquen treballs on estudien l'efecte que té la colecistectomia sobre el RGE obtenint conclusions bidireccionals, és a dir, n'hi ha que estableixen la presència de RGE en els pacients intervinguts i d'altres tot el contrari, inclús objectiven millora dels símptomes després de la colecistectomia²⁰.

Tot i l'existència de diversos estudis des de fa més de 50 anys, tampoc existeixen treballs concloents pel què fa al mecanisme fisiopatològic que relaciona el reflux gastroesofàgic i la colelitiasi. Aquesta relació podria ser deguda a una alteració de la motilitat vesicular associada a una alteració funcional del tracte gastrointestinal alt provocant en els pacients amb colelitiasi alentiment del buidament vesicular i gàstric.^{10,87} L'alteració del buidament vesicular és la base d'un altre mecanisme descrit on el increment en l'alliberació de CCK per la manca de feedback negatiu de les sals biliars sobre les cèl·lules enterocromafins del duodè provoca un augment del nombre de relaxacions transitòries de l'EEI³⁸. Una altra explicació alternativa seria la

presència d'un ili duodenal amb espasme⁵ o incompetència³ del pílor provocat per la inflamació de la vesícula que comportaria una retenció gàstrica i posterior reflux biliar cap a l'estómac i l'esòfag fet que s'ha pogut demostrar radiològicament⁴. En els pacients colecistectomitzats, es perd la funció de reservori de la vesícula provocant un flux de bilis continu cap al duodè semblant al que s'observa en alguns pacients amb colelitiasi el que comporta un augment dels nivells postprandials d'hormones gastrointestinals, especialment de la CCK, que actuen a nivell de l'EEI incrementant el nombre de relaxacions transitòries^{13,88} i, per tant, afavorint la presència de reflux gastroesofàgic. També s'ha objectivat que el reflux duodenogàstric pot comportar símptomes semblants als produïts pel reflux gastroesofàgic^{93,94}.

Davant de la varietat d'estudis i la disparitat de resultats, el nostre treball, observacional, prospectiu i controlat, es proposa caracteritzar la relació entre la litiasi vesicular i la colecistectomia per laparoscòpia i el reflux gastroesofàgic àcid mitjançant estudis clínics (qüestionari de símptomes) i estudis fisiològics amb la observació directa de les alteracions a través de proves funcionals digestives com la manometria esofàgica, la pH-metria de 24h i l'estudi del buidament vesicular amb ecografies seriades. La finalitat del nostre treball ha sigut realitzar un estudi epidemiològic el qual s'encarrega d'establir la prevalença i la relació entre les causes de la malaltia (variable independent, en aquest cas la colelitiasi) i la influència d'aquestes en el desenvolupament de la malaltia (variable dependent, és a dir, el RGE). Paral·lelament, s'han realitzat estudis fisiopatològics dissenyats per conèixer el mecanisme de producció de la MRGE associada a la colelitiasi o postcolecistectomia mitjançant les proves funcionals digestives.

A partir de la validació del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent, traduït i adaptat a la població de referència de l'Hospital de Mataró, i considerant-lo un bon mètode per al diagnòstic clínic del reflux gastroesofàgic àcid (sensibilitat 80% i especificitat 60%) es determina la prevalença de RGE en els pacients amb colelitiasi (n=135) i es compara amb la d'un grup control (pacients diagnosticats d'hèrnia o hemorroides) (n=71) observant que els

pacients amb litiasi vesicular obtenen una puntuació molt més elevada en el qüestionari i, per tant, la prevalença de reflux d'aquest grup és significativament superior a la del grup control (72% vs 28%). Paral·lelament, es realitzen estudis de fisiologia esofàgica en una part dels pacients amb colelitiasi objectivant que més de la meitat d'aquests pacients presenten en la pH-metria de 24h un pH<4 més del 4% del temps i per tant se'ls pot diagnosticar el RGE àcid amb un mètode objectiu. També se'ls hi realitza una manometria esofàgica però en aquest cas no s'objectiven alteracions significatives determinant una pressió de l'EEI normal inclús havent separat els pacients en dos grups en funció de la presència de RGE segons la pH-metria. Aquest resultat indica clarament que el mecanisme de RGE no està relacionat amb un EEI permanentment hipotònic. Amb les ecografies seriadades per l'estudi del buidament vesicular s'estableix que el 60% dels pacients amb colelitiasi són contractors i, per tant, presenten un buidament vesicular normal.

En l'avaluació postquirúrgica, es torna a determinar la prevalença de símptomes de RGE mitjançant el qüestionari de símptomes objectivant que els pacients colecistectomitzats continuen tenint una prevalença significativament molt més alta que els pacients intervinguts d'hèrnia o hemorroides (48% vs 12%); i en la pH-metria de 24h, gairebé el 52% dels pacients operats de litiasi vesicular tenen un pH<4 més del 4% del temps; per tant, la prevalença de MRGE es manté molt alta en el postoperatori.

Per tant, els resultats del nostre estudi permeten establir una relació entre el RGE i la colelitiasi així com amb la colecistectomia.

A continuació es discutirà punt per punt i de forma detallada tots els resultats de l'estudi.

9.1 ESTUDI DE VALIDACIÓ DEL QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES

Per determinar la prevalença de reflux gastroesofàgic en una població cal un mètode diagnòstic fiable i precís. Existeixen diferents exploracions per a realitzar el diagnòstic però totes elles són poc aplicables per a realitzar en una àmplia mostra poblacional pel fet de tractar-se de mètodes invasius. La fibrogastrososcòpia permet, mitjançant la classificació de Los Angeles⁷⁰, determinar el grau d'esofagitis que presenten els pacients i la pH-metria de 24h determina quantitativament l'exposició de l'esòfag a l'àcid permetent el diagnòstic de reflux gastroesofàgic mitjançant el DeMeester Score⁷⁶ o, més senzillament, quan el pH esofàgic és inferior a 4 més del 4% del temps de registre^{80,81}. Altres proves com el trànsit esofagogastroduodenal i la manometria esofàgica revelen característiques anatòmiques i funcionals de la unió esofagogàstica sense comportar el diagnòstic definitiu de MRGE. A part de tots aquests mètodes endoscòpics, radiològics o funcionals de diagnòstic que determinen la presència o absència de RGE segons uns paràmetres objectius establerts per la comunitat científica, existeixen els qüestionaris clínics que comporten una valoració subjectiva dels símptomes de la MRGE, entitat de difícil definició que limita el seu diagnòstic. Aquest fet queda resolt l'any 2006 quan un grup d'experts internacionals es reuneixen per desenvolupar una definició de consens de la MRGE basada en l'evidència i una classificació que pugui ser útil a pacients, metges i agències reguladores. El consens de Montreal defineix la MRGE com la condició que apareix quan el reflux del contingut de l'estómac provoca símptomes molestos i/o complicacions⁹⁴.

Els qüestionaris de símptomes són mètodes clínics que mitjançant entrevistes personals permeten determinar la prevalença de símptomes de reflux en una població determinada^{87,88} i són considerats una eina òptima en els estudis epidemiològics. És imprescindible, però, que el qüestionari estigui validat i adaptat a la població de referència. Per aquest motiu, en el present estudi, s'escull com a mètode de diagnòstic clínic el qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent⁶⁸, traduït i adaptat a la població de referència de l'Hospital de Mataró. L'avaluació de les característiques psicomètriques d'aquest qüestionari

es realitza a partir d'una mostra poblacional amb edat mitjana de 50 anys i distribució semblant per gènere que és derivada al nostre centre amb sospita clínica de reflux (el 70% dels pacients refereixen haver estat diagnosticats d'hèrnia de hiata i la major part d'ells tractats en algun moment pel RGE amb un fàrmac inhibidor de la bomba de protons). S'utilitza la fibrogastrososcòpia i/o la pH-metria de 24h com a gold standard; la prova endoscòpica determina l'existència de RGE si s'objectiva algun grau d'esofagitis segons la classificació de Los Angeles i la prova funcional si més del 4% del temps de registre el pH esofàgic és igual o inferior a 4. Per tant, es diagnostica de reflux gastroesofàgic àcid a aquells pacients que presenten una pH-metria de 24 hores o una endoscòpia positiva; s'exclou el diagnòstic de RGE en aquells pacients amb pH-metria i endoscòpia normal. Cal tenir en compte les dues proves i realitzar-les si és necessari ja que el rendiment diagnòstic global de l'endoscòpia en la MRGE és baix principalment perquè la majoria de pacients no presenten erosions visibles a l'esòfag; per tant, es tracta d'una prova diagnòstica amb alta especificitat (superior al 90%) però baixa sensibilitat (40-60%)⁵⁹.

Aquests paràmetres permeten calcular la precisió diagnòstica del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent traduït i considerar-lo una bona eina diagnòstica per als símptomes de reflux amb una exactitud diagnòstica elevada segons la corba ROC (àrea 0,81). Exemples d'altres mètodes diagnòstics de cribratge poblacional àmpliament utilitzats en la pràctica clínica habitual són la mamografia analògica (àrea 0,74-0,8) o digital (0,72-0,76) pel càncer de mama⁹⁵, la detecció en sang del PSA total (àrea 0,47) o del %PSA lliure (àrea 0,61) pel càncer de pròstata⁹⁶ i el qüestionari de Pfeiffer (SPMSQ) (àrea 0,89) per detectar l'existència de deteriorament cognitiu en persones de més de 65 anys⁹⁷. Com a paràmetre guia, a la literatura s'han establert uns intervals d'àrea sota la corba (AUC, area under curve) per a poder interpretar les corbes ROC; tenint en compte que el valor de 0,5 significa que és una prova inútil i que 1 és la prova perfecta, els tests amb valors d'AUC entre 0,5 i 0,6 es consideren dolents, entre 0,6 i 0,75 regulars, entre 0,75 i 0,9 bons, entre 0,9 i 0,97 molt bons i entre 0,97 i 1 excel·lents. Per tant, el qüestionari de símptomes

de reflux traduït que s'ha utilitzat en aquest treball (AUC 0,81) es consideraria una bona eina diagnòstica per al diagnòstic de reflux gastroesofàgic.

La sensibilitat i l'especificitat són característiques inherents a la prova diagnòstica però variant el punt de tall a partir del qual es fa el diagnòstic es poden modificar els seus valors. La representació gràfica d'aquests valors és la corba ROC. Per tant, partint de la premissa que la prova perfecta té una sensibilitat i una especificitat del 100%, el punt de tall òptim és aquell que més s'aproximi al vèrtex superior esquerre de la gràfica on la sensibilitat és igual a 1 i l'especificitat també. Una manera fàcil de determinar-ho és sumant el valor de sensibilitat i especificitat; quan més s'aproximi a 2, millor serà la prova diagnòstica. Però segons la finalitat de la prova, es valora més la sensibilitat que l'especificitat o al contrari. En general, es tria una prova molt específica quan es prefereix obtenir falsos negatius ja sigui perquè l'actuació que se'n deriva del diagnòstic té conseqüències rellevants (per exemple, una intervenció quirúrgica) o perquè es tracta d'una malaltia greu amb importants implicacions sanitàries i psicològiques. En canvi, es tria una prova molt sensible quan es prefereix obtenir falsos positius per poder tractar a la major part de la població afectada. En el present treball es valoren 3 punts de tall del qüestionari a partir del qual es fa el diagnòstic de RGE, 2,5, 4,5 i 6,5. Cadascun d'ells determina una sensibilitat i especificitat concreta del qüestionari de símptomes. Malgrat que 4,5 no és exactament el punt de tall òptim, aquest determina una sensibilitat i especificitat de més del 80% i 60%, respectivament. Aquestes dades impliquen que només el 20% dels pacients no es diagnostiquen de RGE i que el 40% dels pacients que obtenen una puntuació elevada en el qüestionari, realment no presenten reflux; però aquest fet té poca rellevància clínica ja que la intervenció que es deriva del diagnòstic de RGE fet amb el qüestionari és el tractament inicial amb Omeprazol, fàrmac inhibidor de la bomba de protons, principi actiu segur i amb efectes adversos, en principi, lleus i reversibles. Per tant, s'ha donat prioritat a la sensibilitat pel fet de tractar-se d'un estudi epidemiològic on l'interès recau en la detecció de la major part dels pacients amb símptomes de reflux. A partir d'aquí, es poden derivar maniobres per diagnosticar els pacients amb RGE d'una manera més específica com és

amb la realització de FGS o pH-metries de 24h, ambdues proves amb una especificitat superior al 90%. Tant la Asociación Española de Gastroenterología com l'American Gastroenterological Association estableixen en les seves guies clíniques l'actitud diagnòstica a seguir davant la sospita de MRGE. Tot i la baixa sensibilitat per al diagnòstic de RGE (40-60%), la primera prova a realitzar quan el tractament empíric del RGE amb IBP's a doble dosi no funciona és l'endoscòpia ja que serveix per diagnosticar possibles complicacions de la MRGE com l'estenosi, l'esòfag de Barret o l'ADK d'esòfag. També cal realitzar-la davant la presència de signes o símptomes d'alarma com la disfàgia^{51,98}. Posteriorment, cal realitzar una pH-metria de 24h, que té una sensibilitat superior que la FGS (61-64%)⁹⁸, en aquells pacients que no han respòs al tractament amb IBP's a doble dosi i presenten una FGS normal.

Per tant, es pot dir que l'estudi de validació del qüestionari de símptomes té un bon disseny que permet obtenir en tots els punts de tall una especificitat elevada sobretot si es tria un valor més alt en la puntuació obtinguda en el qüestionari però sempre a expenses de disminuir discretament la sensibilitat. Aquesta característica no la presenta el qüestionari de símptomes original publicat per R. Carlsson i J. Dent l'any 1998 que té una sensibilitat del 92% però una especificitat bastant inferior, del 19%, amb un punt de tall de 4 a partir del qual es fa el diagnòstic de RGE⁶⁸. Aquesta especificitat tan baixa limita la capacitat d'exclusió del diagnòstic de RGE segons suggereix el propi autor. Cal senyalar que l'estudi de Carlsson-Dent inclou pocs pacients que no presenten reflux, la majoria tenien piroisi amb o sense dolor epigàstric o desconfort abdominal; aquesta selecció influeix en la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes en favor d'un resultat positiu. Per això, l'autor reconeix la necessitat de realitzar més estudis per avaluar l'especificitat del qüestionari i validar la precisió diagnòstica en pacients amb símptomes de dispèpsia amb o sense piroisi. A la literatura també existeixen altres qüestionaris, alguns àmpliament validats, com el qüestionari de Locke III, molt complicat, amb 80 ítems que interroguen sobre símptomes típics de reflux, símptomes digestius i extradigestius i dades de la història clínica del pacient més una valoració de símptomes psicossomàtics⁵⁵; el Reflux Symptom Score (RSS), qüestionari que

simplement suma la puntuació de 3 preguntes; i el Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)⁹⁹, qüestionari més complex que comprèn 15 ítems amb 5 subpuntuacions cadascú, ambdós utilitzats en l'estudi del grup de Lin *et al.* I uns altres qüestionaris, dissenyats pels propis autors de l'estudi i no validats a la literatura, que comporten problemes metodològics^{13,15,17,18,100}. Davant les opcions que s'ofereixen a la literatura, el present estudi escull el qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent per traduir-lo i adaptar-lo a la població de Mataró ja que es tracta d'un qüestionari fàcil d'administrar i que no comporta una despesa econòmica afegida.

Totes les característiques descrites reflecteixen que el qüestionari de símptomes traduït i adaptat a la població de Mataró és una bona eina amb una elevada precisió diagnòstica per al reflux gastroesofàgic.

9.2 ESTUDI CLÍNIC PREOPERATORI

El present estudi inclou 2 grups de pacients on la distribució per gènere no és homogènia ja que són patologies influenciades pel sexe, predominant les dones en el grup de colelitiasi (75%) i els homes en el grup control (85%) que inclou pacients diagnosticats d'hèrnia o hemorroides. Aquestes diferències de gènere també s'observen a la població de referència de l'Hospital de Mataró i a la població espanyola on al voltant del 70% dels pacients amb colelitiasi són dones i el 85% dels pacients amb hèrnia són homes, segons el Proyecto Nacional para la Gestión Clínica de Procesos Asistenciales^{101,102}. Tant els pacients del grup d'estudi com els del grup control tenen una edat mitjana de 56 anys.

Però aquesta asimetria no esbiaixa els resultats obtinguts en el treball tal i com es demostra amb els estudis de regressió lineal i de regressió logística que mostren que el gènere no influencia en la puntuació obtinguda en el qüestionari de símptomes i, per tant, no fa variar la prevalença de RGE en els

pacients amb colelitiasi. És a dir, els homes amb colelitiasi obtenen una puntuació semblant a les dones amb colelitiasi i molt més elevada en ambdós casos que els homes i les dones del grup control. Tot i així, el grup de *Otto S. Lin* ho considera una limitació en el seu estudi²⁰ malgrat que tampoc s'objectiven canvis en els resultats de RGE al estratificar per gènere ni es detecta cap factor que disminueixi la puntuació de reflux en les anàlisis de regressió multivariada. El factor que sí influeix en l'alta prevalença de presentar símptomes de reflux gastroesofàgic de forma independent a la resta de factors^{21,49,59} és el fet de patir hèrnia d'hiat, antecedent patològic referit en el 33% dels pacients del grup amb colelitiasi i en el 20% dels pacients control. En conseqüència, una proporció més alta de pacients amb colelitiasi (37,8%) han rebut tractament pels símptomes de reflux respecte els pacients del grup control (15,5%) sent en la majoria dels casos amb omeprazol. La resta d'antecedents patològics que es descriuen en els 2 grups de pacients (casos i controls) incloent les patologies que tenen una incidència més alta que la resta com són l'artrosi, la HTA i els problemes nerviosos o de depressió es troben amb la mateixa prevalença que a la població general catalana segons publica el Departament de Salut l'any 2013 a l'*Enquesta de Salut de Catalunya*¹⁰³.

El fet de triar un grup control que inclou pacients amb patologia pendent d'intervenir i no optar per una mostra de la població general pretén minimitzar les diferències en quant a l'estrès que suposa passar per una intervenció quirúrgica entenent l'estrès com una tensió mental o corporal provocada per un factor físic o emocional capaç de generar una malaltia o simptomatologia sobretot aquella amb un elevat component funcional com és el RGE.

El resultat que respon a l'objectiu principal de l'estudi mitjançant l'aplicació del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent traduït i validat per a la població del nostre estudi determina que la prevalença de símptomes de RGE en els pacients amb colelitiasi és significativament més alta que en els pacients del grup control (diagnosticats d'hèrnia i hemorroides) independentment del punt de tall que s'esculli a partir del qual es diagnostica el RGE així com la puntuació final obtinguda en el qüestionari. A la mateixa

conclusió arriben altres autors tot i que els seus estudis tenen problemes metodològics pel fet de ser no controlats^{5,6}, perquè utilitzen qüestionaris de símptomes no validats²⁶ o perquè treballen amb mides mostrals petites¹⁰. Paral·lelament existeixen a la literatura alguns estudis ben dissenyats des del punt de vista metodològic que no han identificat a la colelitiasi com un factor de risc per presentar MRGE²¹. Per altra banda, recentment s'ha publicat un estudi amb característiques semblants a les del nostre en quant a mida mostral i mètode que també objectiva puntuacions més elevades en els qüestionaris de símptomes en els pacients amb colelitiasi respecte els pacients amb hèrnia inguinal amb diferències estadísticament significatives²⁰. En canvi els resultats que obté aquest grup en el postoperatori no són semblants als nostres, fet que es discutirà més endavant.

A més a més, els resultats obtinguts mostren cert paral·lisme amb els de l'estudi de validació, objectivant unes puntuacions més altes en els pacients amb colelitiasi i en els del grup de validació amb RGE que en els pacients controls i en els del grup de validació sense RGE. Aquest fet no es veu reflectit en altres treballs publicats ja que no inclouen la validació del qüestionari utilitzat.

En síntesi, es pot dir que el nostre estudi estableix clarament una associació epidemiològica positiva entre la presència de colelitiasi i la presència de simptomatologia de malaltia per reflux gastroesofàgic.

9.2.1 PROVES FUNCIONALS DIGESTIVES. FISIOPATOLOGIA DEL RGE ASSOCIAT A COLELITIASI

Paral·lelament al qüestionari de símptomes, es realitza a un grup no seleccionat de pacients amb colelitiasi (n=63) dues proves funcionals digestives que permeten caracteritzar la fisiopatologia del RGE, concretament la pH-metria de 24h i la manometria esofàgica. És important destacar l'elevat nombre de pacients que s'inclouen en aquesta part de l'estudi en contraposició a altres treballs on les proves funcionals digestives es realitzen en un nombre bastant

inferior de pacients (n=17-20)^{10,104} probablement per tractar-se de proves invasives que requereixen la col·laboració per part del pacient durant 24h amb la modificació dels seus hàbits de vida (dieta especial recomanada i detallada a l'annex adjunt, complementada amb un 20% de greixos i diferenciada segons gènere) i que ocasionen molèsties pel fet d'haver de portar un catèter nassal. Tot i així no es detecten efectes indesitjables en cap cas.

Aquestes dues proves permeten determinar de forma objectiva el grau de severitat del reflux gastroesofàgic (% temps pH<4), les seves característiques (episodis prolongats, postprandials, nocturns, aclariment esofàgic) i les possibles alteracions associades (pressió EEI, motilitat esofàgica).

La definició més acceptada de RGE durant una monitorització de pH és quan el pH intraesofàgic disminueix sobtadament per sota de 4 i aquest perdura més de 30 segons sabent que el pH normal esofàgic està al voltant de 7⁷⁷. Durant molts anys, s'han realitzat estudis per determinar quin valor de pH defineix el reflux comparant pacients amb símptomes de RGE amb voluntaris sans. S'ha objectivat que el rang de pH entre 3 i 6 permet aquesta discriminació però tot i que aquests lindars han sigut utilitzats en diferents estudis, el valor original de pH inferior a 4 per identificar el RGE és el que ha prevalgut en la pràctica clínica⁸⁰.

Una vegada definit el llindar de pH per identificar els episodis de reflux (pH<4), s'estableixen diferents paràmetres per quantificar-lo: nombre d'episodis amb pH<4, nombre d'episodis amb durada mínima de 5 minuts, temps total on el pH esofàgic és inferior a 4,... però el més freqüentment utilitzat per quantificar l'exposició esofàgica a l'àcid és el percentatge de temps que el pH esofàgic és inferior a 4^{80,81}. Tots aquests paràmetres es mesuren de forma global i tenint en compte exclusivament els moments postprandials gràcies al diari d'activitats que aporta el pacient adequadament complimentat alhora que es pot diferenciar entre el registre diürn (principalment en posició vertical) i

nocturn (en posició horitzontal). Totes aquestes variables poden influir en els paràmetres avaluats i, per tant, cal tenir-les en compte per diferenciar els diferents tipus o patrons de RGE.

En la fisiopatologia de la malaltia per reflux gastroesofàgic intervenen una barreja de factors que varien individualment però és l'alteració de la motilitat de l'EEI el factor més important responsable del RGE patològic. Existeixen dues formes principals d'alteració de la funció esfinteriana: un augment del nombre de les relaxacions transitòries de l'EEI i una disminució del to basal de l'esfínter¹⁰⁵. L'any 1980, *Dent et al* descriu el terme relaxació transitòria de l'EEI per diferenciar-la de les relaxacions provocades per la peristalsis esofàgica normal o de les que segueixen a la deglució. Les relaxacions transitòries de l'EEI solen tenir una durada entre 5 i 35 segons i la majoria són completes, és a dir, hi ha una pèrdua completa de la pressió de l'esfínter¹⁰⁶. A partir d'aquest moment, diferents autors demostren que les relaxacions transitòries són les responsables del RGE en voluntaris sans amb pressió normal de l'EEI però també són el mecanisme responsable més important en els pacients amb malaltia per reflux gastroesofàgic podent correspondre al 60-83% dels episodis de reflux¹⁰⁷. Els estudis de *Dent et al* suggereixen que la proporció d'episodis de reflux causats per les relaxacions transitòries de l'EEI varia en funció de la severitat del reflux. Les relaxacions transitòries de l'EEI són induïdes per un reflex vagal on la informació aferent del fundus gàstric i de la faringe és integrada en el sistema nerviós central per activar de forma eferent neurones inhibidores que relaxen l'EEI. La CCK és qui regula la pressió postprandial de l'EEI i les relaxacions transitòries de l'esfínter⁵⁰. Per això, l'alteració del buidament vesicular en els pacients amb colelitiasi que provoca un augment de l'alliberació de CCK influeix en les relaxacions transitòries de l'EEI i, per tant, en la presència de RGE.

La pH-metria de 24h preoperatòria realitzada als 63 pacients del present estudi mostra que la mitjana del total de pacients obté en el registre un pH<4 gairebé el 8% del temps considerant-se patològic a partir del 4% del temps i que més de la meitat dels pacients amb colelitiasi, concretament el 54%, tenen

un pH<4 més del 4% del temps de registre; concretament, el 22% presenten un RGE moderat (entre 4 i 8%) i el 32% dels pacients, sever (més 8%). *Portincasa* publica l'any 1997 un treball on estudia les possibles alteracions de la motilitat gàstrica i vesicular així com la presència de RGE patològic en els pacients amb colelitiasi trobant uns resultats molt semblants als nostres concretament el 75% dels pacients amb colelitiasi presenten RGE patològic (definit segons l'autor com el registre de pH<4 més del 5% del temps total) i la mitjana global del pH<4 de tots els pacients és del 10,7% dels temps de registre amb la diferència destacable que aquest estudi només fa referència a 20 pacients¹⁰. Malauradament, la major part d'autors no utilitzen el valor del temps de registre amb pH<4 pel diagnòstic de RGE sinó que ho valoren només amb l'score de DeMeester^{13,15,18} i, per tant, les nostres dades no són directament comparables amb les seves. Tot i així, les dades que s'han recollit en la pH-metria de 24h dels pacients de l'estudi permetrien calcular l'score citat.

Els diferents paràmetres avaluats en la pH-metria de 24h, a part de diagnosticar la presència de reflux en els pacients amb colelitiasi, també permeten descriure com és el reflux que presenten aquests pacients i quan es produeix. Per una banda, gairebé tots els episodis de reflux són no prolongats, és a dir, els pacients amb colelitiasi tenen molts episodis de reflux però tots ells són de curta durada. Per una altra banda, el 30% dels episodis de reflux tenen lloc en el període postprandial. Aquestes dues dades recolzen la teoria que el RGE present en els pacients amb colelitiasi està relacionat amb l'augment del nombre de les relaxacions transitòries de l'EEI, probablement, a través de l'acció de la CCK secretada principalment després de les ingestes. En l'estudi citat prèviament de *Portincasa et al* s'observa el mateix; gairebé la totalitat dels episodis de reflux són de curta durada i una proporció important tenen lloc en el període postprandial¹⁰.

Alhora es calcula la puntuació mitjana que obtenen en el qüestionari de símptomes els pacients d'aquests dos grups determinats pels resultats de la pH-metria objectivant que els pacients amb RGE (pH<4 més del 4% del temps) tenen un puntuació més elevada que els pacients sense reflux però en tots dos

casos la puntuació mitjana està per sobre dels 4,5 punts. Això permet valorar que l'eina escollida per avaluar clínicament la presència de RGE té, sobretot, una bona sensibilitat (superior al 90%) i una correcta especificitat (superior al 40%). Els valors obtinguts són sensiblement diferents als de l'estudi de validació però mantenen la mateixa tendència fet que permet considerar el qüestionari de símptomes una bona eina amb una alta sensibilitat per al diagnòstic del reflux gastroesofàgic.

Aquestes alteracions descrites en la pH-metria de 24h contrasten amb els resultats de la manometria esofàgica ja que tots els pacients, de forma global o separats per grups en funció de la presència o no de RGE segons la pH-metria de 24h, presenten uns valors de pressió de l'EEI dins de la normalitat observant, tan sols, en una cinquena part del pacients dismotilitat del cos esofàgic. Aquestes troballes reforcen la idea que els pacients amb colelitiasi no tenen una alteració pròpia a nivell de l'EEI sinó que és l'efecte de la CCK que altera la seva funció augmentant el nombre de relaxacions transitòries i provocant el RGE. La dismotilitat esofàgica, ben coneguda en el context de la MRGE, pot causar alteracions de l'aclariment esofàgic i conduir a episodis de reflux més perllongats.

En molts treballs s'ha relacionat la motilitat gàstrica i, sobretot, la motilitat vesicular amb la presència de RGE a través del circuit establert per algunes hormones gastrointestinals com la CCK³⁶⁻⁴⁰. Com s'ha descrit prèviament, la CCK és la principal hormona responsable del buidament vesicular en resposta a un estímul alimentari i la seva alliberació augmenta al no existir un feedback negatiu de la bilis sobre les cèl·lules enterocromafins del duodè provocant, paral·lelament, un augment de les relaxacions transitòries de l'EEI. Per aquest motiu s'avalua en el present estudi el grau de buidament vesicular que tenen els pacients amb colelitiasi. Concretament es realitza el buidament vesicular mitjançant ecografies seriades i en resposta a un menjar de prova a 128 pacients amb litiasi vesicular determinant que el 60% dels pacients amb colelitiasi presenten un buidament superior al 50%, és a dir, són contractors i la resta, un 40%, són no contractors. És en aquests pacients on no es produeix

de forma adequada el feedback negatiu de la bilis i per tant s'allibera més CCK provocant, teòricament, un augment de les relaxacions transitòries de l'EEI. Aquesta diferenciació entre pacients contractors i no contractors la descriu el grup de *Thompson* l'any 1981 quan objectiva en els estudis ecogràfics de buidament vesicular davant la ingesta de greixos que existeixen dos grups de pacients amb colelitiasi; aquells pacients les vesícules biliars dels quals es contrauen igual que els voluntaris sans i, per tant, el seu volum disminueix (contractors) i d'altres pacients amb colelitiasi que no contrauen la vesícula en resposta a l'estímul (no contractors)¹⁰⁸. Altres autors descriuen l'alteració de la motilitat vesicular a través d'ecografies seriades en pacients amb colelitiasi i en pacients controls determinant que els pacients amb colelitiasi presenten disminució de la contractilitat vesicular traduïda en un menor buidament i un volum residual major¹⁰. Aquest fet es veu reflectit en el 40% dels nostres pacients amb colelitiasi amb diferències estadísticament significatives amb la resta de pacients, segons el model lineal general. Per aquest motiu es valora de nou la puntuació que obtenen els pacients en el qüestionari de símptomes de reflux i el resultat de les proves funcionals digestives en funció del grau de buidament vesicular que presenten per intentar determinar si l'alteració funcional vesicular està relacionada amb la presència i/o severitat del RGE.

Al valorar les puntuacions obtingudes en els dos grups de pacients, s'observa que tant els contractors com els no contractors obtenen una puntuació mitjana elevada en el qüestionari de símptomes sense objectivar diferències significatives. Si es calcula la prevalença de reflux, aquesta es troba al voltant del 70% a ambdós grups. El mateix s'observa en els les proves funcionals digestives; es valoren de nou els mateixos paràmetres de la pH-metria de 24h, de forma global i específicament pel període postprandial, trobant-se tots ells alterats, tant en el grup de contractors com en el de no contractors. I la prevalença de RGE patològic, segons els resultats de la pH-metria, és elevada en els dos grups, 48,5% en els pacient contractors i 54,1% en els pacients no contractors, sent sever (>8% temps) en la majoria dels casos (30% en els contractors i 33% en els no contractors). En l'estudi manomètric succeeix el mateix, no objectivant diferències significatives pel què

fa a la pressió de l'EEI, que és normal en els dos grups, ni en la presència de dismotilitat esofàgica.

Per tant, tot i que a priori es pugui pensar que el buidament vesicular pot influir en els resultats de la pH-metria de 24h i en la manometria esofàgica i, consegüentment, en el grau de reflux gastroesofàgic, els resultats obtinguts no mostren diferències significatives entre els pacients contractors i els no contractors. Aquesta observació pot ser deguda a que, a part de la CCK, existeixen altres hormones que intervenen en la contracció vesicular i que podrien influir sobre l'EEI provocant RGE. A més a més, tot i basar el present estudi en la premissa proposada per *Clavé et al* on la CCK seria la responsable de l'augment de les relaxacions transitòries i, per tant, del reflux, no s'han realitzat estudis per determinar els nivells de CCK en els pacients amb colelitiasi ja que tant el radioimmunoassaig com el bioassaig requereixen unes condicions, econòmiques i de recursos humans, no disponibles en el moment de realitzar el treball.

9.3 ESTUDI CLÍNIC POSTOPERATORI

Al voltant d'un 50% de pacients intervinguts de colelitiasi presenten símptomes postoperatoris, ja siguin nous o residuals. Aquest fet està descrit a la literatura com la "síndrome postcolecistectomia"²⁷ tot i que existeix controvèrsia sobre si es tracta d'una entitat clínica per ella mateixa o simplement és el resultat d'un mal diagnòstic preoperatori d'alguna condició preexistent²⁶. Com s'ha descrit prèviament, existeixen múltiples estudis que relacionen d'una manera o altra el RGE i la colecistectomia a través d'una varietat de mecanismes fisiopatològics^{3-5,10,13,17,92,93}.

A part d'estudiar el mecanisme que relaciona aquestes dues entitats, una gran varietat d'estudis han demostrat la relació que existeix entre el RGE i la colecistectomia, tant en un sentit com en un altre. Concretament, un d'aquests treballs és el de *Lin et al*, publicat al 2010, on a través d'un estudi controlat, prospectiu i observacional amb més de 300 individus i mitjançant qüestionaris de símptomes conclou que la colecistectomia no empitjora els símptomes de RGE, sinó tot el contrari, observa certa tendència a la millora. Però la principal limitació d'aquest estudi, tal i com reconeix el propi autor, és la no determinació del RGE amb una mesura objectiva com la pH-metria de 24h²⁰. Paral·lelament, existeix un grup de 5 estudis als quals fa referència el grup de *O. S. Lin* en el seu article que suggereixen la presència de RGE en els pacients colecistectomitzats malgrat que tots ells presenten algun tipus de biaix. *McNamara* publica un estudi controlat amb un nombre significatiu de pacients (n=274) i conclou que els pacients colecistectomitzats tenen més pirosi i disfàgia que els controls sans però ho fa de forma retrospectiva i utilitzant un qüestionari de símptomes no validat a la literatura¹⁷. Prèviament, *Hyvärinen* havia presentat l'any 1987 un altre estudi retrospectiu realitzat amb més de 900 pacients on conclouïa que els pacients colecistectomitzats eren més propensos a tenir esofagitis erosiva¹⁶. *Jazrawi* també publica 2 articles l'any 1993 utilitzant qüestionaris de símptomes no validats i proves funcionals digestives com la pH-metria i la manometria esofàgica a un grup reduït de pacients; en el primer d'ells, prospectiu, suggereix que la colecistectomia compromet la competència de l'EEI comportant reflux gastroesofàgic¹³. I en el segon, uns mesos més tard i

de manera retrospectiva, suggereix que la colecistectomia pot estar associada a canvis en la funció esofàgica el què alhora pot estar associat a la persistència de símptomes després de la intervenció quirúrgica¹⁵. Amb uns resultats semblants però amb un plantejament diferent, el grup de Dublin, *Rothwell et al*, publica un estudi prospectiu de cohorts on mitjançant el DeMeester acid score demostra un increment significatiu del RGE després de la colecistectomia ja sigui per via oberta o per via laparoscòpia¹⁸.

El present estudi demostra que els pacients colecistectomitzats presenten una prevalença de RGE molt més elevada que els pacients intervinguts d'hèrnia o hemorroides (47,8% vs 11,8%). Aquests resultats concorden amb el grup d'estudis prèviament citats però sense tenir les seves limitacions de disseny ja que el nostre és un estudi prospectiu que compara amb un grup control i utilitza un qüestionari validat a la literatura així com proves objectives (pH-metria de 24h i manometria esofàgica). Aquesta darrera característica és la que el diferencia substancialment de l'estudi de *O. S. Lin* donant-li més validesa.

En els següents apartats es discutirà si els símptomes de reflux que presenten gairebé el 50% dels pacients colecistectomitzats són de nova aparició o corresponen als símptomes dels pacients amb colelitiasi ja presents en el preoperatori i que han disminuït discretament en percentatge.

9.3.1 PROVES FUNCIONALS DIGESTIVES. FISIOPATOLOGIA DEL RGE ASSOCIAT A LA COLECISTECTOMIA

De la mateixa manera que preoperatoriament, a un grup dels pacients colecistectomitzats, concretament a 29 d'ells, se'ls hi realitza l'estudi funcional de l'esòfag i de l'esfínter esofàgic inferior mitjançant la pH-metria de 24h i la manometria estacionària. Aquest grup està format per pacients en els que ja se'ls va practicar l'estudi funcional preoperatoriament i que accedeixen a repetir l'estudi en el postoperatori. La pH-metria de 24h mostra que els pacients intervinguts de colelitiasi presenten alteració en tots el paràmetres avaluats

destacant, de mitjana, un pH<4 el 8,5% del temps de registre, valor clarament patològic i semblant al preoperatori. Si es calcula la prevalença de reflux segons la pH-metria de 24h s'objectiva que més del 50% dels pacients el presenten sent la major part d'ells sever, concretament el 35,5% dels pacients tenen un pH<4 més del 8% del temps. *Jazrawi* també descriu presència de reflux en les pH-metries realitzades als pacients colecistectomitzats tant de forma global com si diferencia entre els pacients simptomàtics dels asimptomàtics¹³, inclús en un percentatge superior al objectivat en el present estudi. Malauradament, l'estudi més proper al nostre pel què fa al disseny (controlat, prospectiu i amb una mida mostral gran) però amb resultats que permeten concloure que la colecistectomia no empitjora els símptomes de reflux sinó que hi ha una certa tendència a la millora, no realitza un registre objectiu de pH esofàgic i per tant no podem comparar directament aquests resultats²⁰.

Els resultats objectivats a la manometria són semblants als de l'estudi preoperatori sense detectar valors alterats en els pacients colecistectomitzats. Altres estudis on també es valora la funcionalitat de l' esfínter esofàgic inferior tampoc detecten alteracions en els paràmetres manomètrics ja sigui entre el pre i el postoperatori^{13,18} com entre pacients simptomàtics i asimptomàtics¹⁵. Per tant, el reflux postoperatori també es produeix en pacients que presenten una pressió basal normal de l'EEI i poques alteracions en la motilitat del cos esofàgic.

9.4 ESTUDI COMPARATIU PRE I POSTINTERVENCIÓ

Després d'analitzar i valorar tots els resultats obtinguts en el qüestionari de símptomes i en les proves funcionals digestives dels pacients amb colelitiasi i dels pacients controls, abans i després de la intervenció, cal tornar a avaluar les mateixes dades comparant-les entre si i identificar la variació existent entre el preoperatori i el postoperatori per determinar si la colecistectomia empitjora o

no la clínica de reflux gastroesofàgic i si la prevalença de RGE es manté elevada després de la colecistectomia.

9.4.1 PACIENTS AMB COLELITIASI

Al comparar els resultats obtinguts en el qüestionari de símptomes, s'observa que la prevalença de símptomes de RGE patològic en els pacients amb colelitiasi disminueix després de la intervenció passant d'un 73% a un 50% però, tot i així, continua sent molt elevada. És important avaluar els pacients que no tenien reflux preoperatoriament però que sí que el presenten després de la intervenció i els que els hi succeeix el contrari. Gairebé el 40% dels pacients que obtenen una puntuació superior a 4,5 punts en el qüestionari de símptomes abans de la intervenció deixen de tenir símptomes de reflux gastroesofàgic després de la colecistectomia; 2/3 d'aquests malalts són considerats contractors en l'estudi de buidament vesicular. Aquest grup de malalts són els responsables que la prevalença de RGE disminueixi després de la intervenció. Probablement es deu a que el qüestionari inclou preguntes que fan referència a símptomes relacionats amb el reflux però que alhora també estan associats a la colelitiasi pròpiament dita i, per tant, el realitzar-se la colecistectomia aquests símptomes desapareixen i el pacient obté una puntuació inferior en el qüestionari. Més rellevant és el què succeeix amb el 17% de pacients que en el postoperatori obtenen una puntuació elevada en el qüestionari de símptomes quan prèviament no presentaven reflux. Tots ells presenten un buidament vesicular superior al 50% i per tant són contractors. Aquest fet recolza la teoria de *Jazrawi* i *Rothwell* on l'alteració del flux postprandial de bilis com a conseqüència de la desaparició de la vesícula biliar provoca una alteració del control neurohumoral de la motilitat de l'esfínter esofàgic inferior a través de la hormona CCK augmentant el nombre de relaxacions transitòries i, per tant, justificant la presència de RGE àcid després de la colecistectomia en pacients que presenten una pressió basal normal de l'EEI^{13,18}.

En la mateixa direcció van els resultats de la pH-metria de 24h. Tots els paràmetres avaluats persisteixen alterats en el postoperatori sense objectivar diferències estadísticament significatives en cap d'ells respecte el preoperatori. La diferència del que succeeix al qüestionari de símptomes, el percentatge de pacients que presenten un pH<4 més del 4% del temps augmenta discretament, passa a ser del 7,7% al 8,5%. En canvi, altres estudis si que revelen una diferència significativa entre el preoperatori i el postoperatori, mesurat mitjançant la pH-metria de 24h a través del DeMeester acid score i detectant un empitjorament del reflux després de la colecistectomia^{13,18}. Aquesta tendència s'accentua al avaluar el període postprandial ja que tots els paràmetres empitjoren en el postoperatori arribant gairebé a la significació estadística en el % de pH<4 ($p=0,083$).

Al representar els resultats obtinguts en la pH-metria de 24h a través del % de pH<4 s'objectiva que el 30% dels pacients que no presentaven reflux abans de la colecistectomia obtenen més d'un 4% de pH<4, és a dir, presenten RGE de nou i 3/4 d'aquests pacients havien sigut considerats contractors. Es pot considerar que l'absència de vesícula altera la regulació de la CCK augmentant, probablement, els seus nivells plasmàtics i, per tant, incrementant el nombre de relaxacions transitòries de l'EEI provocant més RGE.

La diferència entre els resultats obtinguts al qüestionari de símptomes, prevalença de RGE amb tendència a millorar després de la colecistectomia però encara elevada, i la pH-metria de 24h, empitjorament dels paràmetres després de la intervenció, es podria justificar pel fet que subjectivament el pacient ja no presenta els símptomes atribuïbles a la colelitiasi en si però objectivament, l'absència de vesícula provoca RGE recolzant, novament, la teoria que els pacients colecistectomitzats tenen un augment de CCK plasmàtica que provoca una increment de les relaxacions transitòries de l'EEI i per tant, més RGE.

Com s'ha descrit prèviament, els paràmetres de la manometria es troben dins el rang de la normalitat tant abans com després de la intervenció fet previsible ja que l'alteració d'aquests pacients no es troba pròpiament en l'EEI sinó, probablement, en el seu funcionalisme a través de l'acció de la CCK amb l'augment del nombre de les relaxacions transitòries.

Davant la teoria de l'alteració del control neurohumoral de l'EEI s'avaluen per separat els resultats del qüestionari de símptomes i de les proves funcionals digestives dels pacients contractors i dels no contractors segons l'estudi de buidament vesicular. Coincidint amb les teories prèviament descrites, les diferències significatives es troben en els pacients contractors ja que passen de tenir una vesícula normofuncionant a no tenir-ne. En el qüestionari de símptomes, és en aquest grup de pacients on la puntuació mitjana obtinguda disminueix passant de 7,1 punts a 5,4. Com s'ha vist anteriorment de forma global, els pacients amb colelitiasi subjectivament es troben millor després de la colecistectomia ja que els símptomes relacionats amb la litiasi vesicular desapareixen però és en els pacients contractors on la diferència és estadísticament significativa. Pel què fa als paràmetres de la pH-metria de 24h, malgrat separar els pacients en 2 grups, contractors i no contractors, no s'objectiven diferències entre el preoperatori i el postoperatori excepte en el període postprandial dels pacients contractors. Tot i que en els dos grups s'objectiva la tendència que tenen tots els paràmetres a empitjorar després de la colecistectomia és només en el període postprandial dels pacients contractors on les diferències es fan estadísticament significatives. Aquest fet s'entén pel mecanisme regulador de la CCK. Pacients amb colelitiasi però amb un bon buidament vesicular (contractors) és en el moment postprandial quan empitjoren significativament des del punt de vista funcional presentant un augment d'alliberació de CCK, incrementant el nombre de relaxacions transitòries de l'EEI i, per tant, la presència de RGE.

9.4.2 PACIENTS CONTROLS

De la mateixa manera que succeeix amb els pacients amb colelitiasi, els pacients del grup control (hèrnia, hemorroides) presenten una disminució de la prevalença de RGE patològic segons el qüestionari de símptomes després de la intervenció. Concretament, la prevalença de reflux passa a ser del 31,4% abans de la intervenció al 11,8%. Malgrat la presència de reflux en els pacients controls, la prevalença és molt inferior als pacients amb colelitiasi i als colecistectomitzats.

La objectivació de símptomes de reflux en aquests pacients justifica que s'hagin escollit com a controls individus pendents d'intervenir d'hèrnia o hemorroides ja que el fet d'estar pendent d'una intervenció quirúrgica pot influir en l'aparició de RGE i, per tant, en el resultat del qüestionari de símptomes de reflux. Per aquest motiu, igual que succeeix amb els pacients intervinguts de colelitiasi, la prevalença de símptomes disminueix després de la intervenció quirúrgica. Aquesta disminució de la prevalença també pot estar justificada per tractar-se d'una prova, el qüestionari de símptomes, no prou específica (60,6%) fet que es podria considerar una limitació de l'estudi. Tot i així, l'avaluació pre i postoperatòria dels símptomes permet comparar els resultats amb els pacients amb colelitiasi i colecistectomitzats els quals presenten puntuacions molt més altes.

Malgrat aquestes dificultats i limitacions, en el present estudi s'ha optat per utilitzar un grup control. Pocs dels treballs publicats a la literatura són controlats i algun d'ells com *Manifold*, utilitza voluntaris sans. Però el grup de O. S. Lin sí que treballa amb pacients pendents d'intervenir d'hèrnia inguinal com a grup control i, per tant, pot fer una avaluació pre i postquirúrgica. Igual que el nostre estudi, aquest treball avalua el reflux a través de dos qüestionaris de símptomes i no es tenen dades objectives sobre el grau de reflux que presenten els pacients controls. Però a diferència del nostre, no realitza una valoració exhaustiva entre la situació pre i postoperatòria, tan sols descriu la disminució en la puntuació que presenten tant els pacients amb colelitiasi com

els pacients controls en ambdós qüestionaris després de la cirurgia i compara el grau de disminució dels dos grups sense calcular la prevalença de reflux en els grups ni la seva variació després de la intervenció quirúrgica²⁰.

9.5 LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Tal i com es descriu prèviament, el present estudi té l'avantatge de ser prospectiu, controlat i treballar amb un nombre significatiu de pacients (n=326) existint només un estudi a la literatura amb característiques semblants però amb la limitació que no utilitza proves objectives per a determinar el grau de reflux gastroesofàgic dels pacients²⁰. Tot i així, com tot treball, el present estudi presenta diverses limitacions.

La primera limitació és la d'haver realitzat una traducció directa del qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent, dirigit a la població sueca i escrit en anglès, sense fer una validació lingüística. L'any 2005, *Wild et al* descriuen al *Principles of Good Practice* el procés de traducció dels qüestionaris¹⁰⁹. Aquesta metodologia utilitza traduccions dobles realitzades per separat que, posteriorment, es combinen en una versió unificada que inclou el millor d'ambdues traduccions. Aquesta versió unificada torna a ser traduïda a la llengua originària (retrotraducció) per dos traductors diferents que no tenen cap coneixement previ del qüestionari original. Aquesta retrotraducció permet a l'investigador verificar si la traducció reflecteix fidelment els conceptes que pretenia mesurar el qüestionari original. Tot aquest procés no es realitza en el present estudi i simplement es tradueix el qüestionari al castellà amb un lèxic entenedor pel pacient i sent fidel als autors originaris (veure annex).

Una altra limitació és la diferència en la proporció de gènere que existeix entre els dos grups, colelitiasi i control, on les dones són més prevalents en el grup d'estudi i els homes en el grup control. Davant la sospita que aquest fet pugui confondre els resultats, s'estratifica en funció del gènere objectivant que

els pacients amb colelitiasi, ja siguin homes o dones, presenten més clínica de reflux gastroesofàgic que els pacients amb hèrnia o hemorroides, dada que es confirma amb els estudis de regressió lineal i de regressió logística. Això indica que el gènere no influeix en el fet de presentar RGE sinó que és la presència de colelitiasi la que provoca el reflux.

Un altre punt feble de l'estudi és realitzar les proves funcionals (pH-metria de 24h i manometria) a un nombre significativament inferior de pacients (n=63) als que es realitza el qüestionari de símptomes (n=135) i els estudis de buidament vesicular (n=128). Aquest fet es pot justificar per la simplicitat de realitzar una entrevista personal que només ocupa pocs minuts de temps i no provoca molèsties al pacient davant la complexitat en temps i tècnica de les proves funcionals digestives. El que es pot assegurar és que aquesta diferència de nombre no altera els resultats perquè les proves es realitzen de manera consecutiva, és a dir, al inici de l'estudi als pacients amb colelitiasi se'ls hi feia el qüestionari de símptomes i el buidament vesicular i a partir d'un cert nombre de pacients inclosos, a tots els nous pacients se'ls hi feia les proves funcionals digestives (pH-metria de 24h i manometria) a més a més del qüestionari de símptomes i del buidament vesicular.

Pel mateix motiu i per motius ètics, les proves funcionals digestives no es realitzen en els pacients del grup control comportant una altra limitació a l'estudi i determinant la prevalença de reflux gastroesofàgic només amb el qüestionari de símptomes. És lògic pensar que pacients que aparentment no presenten clínica de reflux i que són visitats a l'Hospital de Mataró per hèrnia o hemorroides, tot i acceptar participar en un estudi com a grup control i acceptar sotmetre's a un qüestionari, difícilment acceptarien la realització de proves invasives com la pH-metria de 24h i la manometria. Aquesta limitació implica que, malgrat l'elevada precisió del qüestionari de símptomes, cal assumir els falsos positius i els falsos negatius que té aquesta prova.

Una altra limitació del present estudi i per motius econòmics és no haver realitzat estudis de detecció de nivells plasmàtics de CCK, hormona que s'allibera al duodè davant l'estímul alimentari i que provoca la contracció vesicular amb la conseqüent alliberació de bilis. El patró normal d'alliberació de la CCK és ben conegut i l'efecte de la colecistocinina sobre l'EEI a través de la modificació de la seva pressió i de l'augment del nombre de les relaxacions transitòries també³⁷ així com la relació inversa existent entre la concentració plasmàtica de CCK i el volum vesicular mesurat per ecografia, descrit a la literatura l'any 1981¹¹⁰. *Wiener et al* objectiven mitjançant un radioimmunoassaig que les concentracions basals de CCK (82,6±10,4 pg/ml) en 8 voluntaris sans augmenten significativament fins a un màxim de 411,1 ± 79,9 pg/ml als 16 minuts després de la instil·lació intraduodenal de triglicèrids (Lipomul®) correlacionant-se de manera inversament proporcional amb el volum vesicular mesurat per ecografia. Aquest treball es basa en la premissa que la CCK actua paral·lelament a nivell de l'EEI augmentant el nombre de relaxacions transitòries i, per tant, tant la manca de contractilitat de la vesícula com l'absència de l'òrgan comportaria l'absència del feedback negatiu reflectint-se en un augment del reflux gastroesofàgic àcid.

Per aquest motiu, un bon complement a l'estudi de la funcionalitat de l'EEI i de l'esòfag hagués sigut la detecció dels nivells de CCK en sang davant diferents estímuls.

9.6 SÍNTESI

Tots aquests resultats ens porten a pensar, igual que a tants d'altres autors, que existeix una associació entre el reflux gastroesofàgic àcid i la colelitiasi així com amb la colecistectomia recolzant de nou la Tríada de Saint descrita clínicament fa més de mig segle. Clarament, els pacients amb colelitiasi presenten subjectivament, segons el qüestionari de símptomes de reflux de Calrsson-Dent, i objectivament, segons les proves funcionals digestives, una major prevalença de RGE patològic que els pacients controls amb hèrnia i hemorroides. I aquesta clínica, tot i que disminueix, persisteix després de la colecistectomia; inclús, un terç dels pacients que no presentaven reflux abans de la colecistectomia passen a tenir-ne després de la intervenció.

Per tant, és obligat plantejar la situació clínica dels pacients amb colelitiasi en conjunt valorant adequadament la simptomatologia que presenten abans de la intervenció per poder realitzar un tractament global ja sigui des del punt de vista mèdic com quirúrgic. És important discernir si la clínica que refereix el pacient amb colelitiasi és atribuïble totalment a la litiasi o si existeix un component de reflux gastroesofàgic àcid associat que podria persistir després de la colecistectomia. Per aquest motiu i davant l'alta prevalença de reflux objectivada en el present estudi en els pacients amb colelitiasi cal avaluar la presència del mateix en tots els pacients amb litiasi vesicular a través del qüestionari de símptomes i, segons el resultat obtingut, plantejar de nou la situació clínica del pacient amb la realització de proves funcionals digestives si és necessari.

I sobretot, cal tenir en compte que part de la simptomatologia que presenta el malalt i per la qual consulta persistirà després de la intervenció. Per aquest motiu és necessari valorar la presència de RGE en els pacients colecistectomitzats a través del qüestionari de símptomes i, si està indicat, realitzar altres proves complementàries ja que no només es tracta d'un problema de símptomes fàcilment tractables amb inhibidors de la bomba de protons sinó que pot comportar conseqüències greus al llarg dels anys com el desenvolupament d'adenocarcinoma d'esòfag²³⁴.

10. CONCLUSIONS

1. El qüestionari de símptomes de Carlsson-Dent, traduït i adaptat a la població de l'Hospital de Mataró, és una bona eina diagnòstica per al diagnòstic clínic del reflux gastroesofàgic àcid.
2. Els pacients amb colelitiasi tenen una prevalença de RGE elevada i molt superior a la del grup control (72% vs 28%).
3. El 54% dels pacients amb colelitiasi presenten alteració en els paràmetres de la pH-metria de 24h.
4. Els pacients amb colelitiasi obtenen de mitjana a la pH-metria de 24h un pH<4 el 7,9% del temps de registre el què indica un RGE moderat.
5. La pressió de l'EEI en els pacients amb colelitiasi és normal, no objectivant diferències entre els pacients que presenten RGE i els que no. I el 23% dels pacients amb colelitiasi presenten dismotilitat esofàgica.
6. El 60% dels pacients amb colelitiasi són contractors en l'estudi de buidament vesicular però la prevalença de RGE és elevada en els dos grups de pacients, tan contractors com no contractors (74% vs 68,8%), sense objectivar diferències significatives.
7. La prevalença de RGE disminueix després de la colecistectomia però encara persisteix elevada, passant del 72% al 50% segons el qüestionari de símptomes de reflux.
8. La colecistectomia indueix reflux gastroesofàgic en el 17% dels pacients amb colelitiasi que no en tenien preoperatòriament, segons el qüestionari de símptomes i en el 30% segons la pH-metria de 24h.

9. Els pacients contractors presenten empitjorament del reflux gastroesofàgic postprandial en l'estudi postoperatori segons la pH-metria de 24h amb diferències estadísticament significatives respecte l'estudi preoperatori.

10. Els resultats del nostre estudi suggereixen que existeix una intensa associació entre la litiasi vesicular, els símptomes postcolecistectomia i el reflux gastroesofàgic.

11. Cal considerar la MRGE en el pacient amb colelitiasi per plantejar un tractament adequat a la situació clínica així com en els pacients colecistectomitzats que presenten símptomes de reflux després de la intervenció quirúrgica.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Rhind JA, Watson L. Gall stone dyspepsia. *Br Med J.* 1968; 1:32.
2. Rains AJH. Gallstones, causes and treatment. London, Heinemann. 1964; p 101.
3. Capper WM, Butler TJ, Kilby JO, Gibson MJ. Gallstones, gastric secretion and flatulent dyspepsia. *Lancet.* 1967; 1:413-415.
4. Johnson AG. Pyloric function and gall-stone dyspepsia. *Br J Surg.* 1972; 59:449-454.
5. Southam JA. Oesophageal symptoms before and after cholecystectomy. *Br J Surg.* 1969; 55:863-864.
6. Barker JR, Alexander-Williams J. The effect of cholecystectomy on oesophageal symptoms. *Br J Surg.* 1974; 61:346-348.
7. Berhane T, Vetrhus M, Hausken T, Olafsson S, Sondena K. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41:93-101.
8. Rey E. Cholelithiasis and gastroesophageal reflux. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96:233-236.
9. Burkitt DP, Walker AR. Saint's triad: confirmation and explanation. *S Afr Med J.* 1976; 50:2136-2138.
10. Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Velardi A, Vanberge-Henegouwen GP, Palasciano G. Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastro-oesophageal reflux in gallstone patients. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27:653-661.

11. Stahlgren LH, Pagana TJ, Constantino GN. Fundoplication for major reflux in patients with gallstones. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 150:875-877.
12. Sabbaghian MS, Rich BS, Rothberger GD, Cohen J, Batash S, Kramer E, Pachter HL, Marcus SG, Shamamian P. Evaluation of surgical outcomes and gallbladder characteristics in patients with biliary dyskinesia. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12(8):1324-30. Epub 2008 Jun 10.
13. Jazrawi S, Walsh TN, Byrne PJ, Hill AD, Li H, Lawlor P, Hennessy TPJ. Cholecystectomy and oesophageal reflux: a prospective evaluation. *Br J Surg.* 1993; 80:50-53.
14. Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut.* 1987; 28:1500-1504
15. Jazrawi S, Walsh TN, Byrne PJ, Hennessy TP. Cholecystectomy and oesophageal pathology: is there a link?. *Ir J Med Sci.* 1993 Jun;162(6):209-12.
16. Hyvärinen H. Relationship of previous cholecystectomy to oesophagitis and gastroduodenal ulcers. *Hepatogastroenterology.* 1987 Apr;34(2):74-80.
17. McNamara DA, O'Donohoe MK, Horgan PG, Tanner WA, Keane FB. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population. *Ir J Med Sci.* 1998 Jan-Mar;167(1):11-3.
18. Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Cholecystectomy-induced gastroesophageal reflux: is it reduced by the laparoscopic approach?. *Am J Gastroenterol.* 1997 Aug;92(8):1351-4.

19. McMahon AJ, Ross S, Baxter JN, Russell IT, Anderson JR, Morran CG, Sunderland GT, Galloway DJ, O'Dwyer PJ. Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg.* 1995 Oct;82(10):1378-82.
20. Lin OS, Kozarek RA, Arai A, Gan SI, Gluck M, Jiranek GC, Kowdley KV, Triadafilopoulos G. The association between cholecystectomy and gastroesophageal reflux symptoms: a prospective controlled study. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):40-5.
21. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. No association between gallstones and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 Oct;96(10):2858-62.
22. Parrilla P, Jaurieta E, Moreno M. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Panamericana. 2004; p 537.
23. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Eng J Med.* 1994; 330:403-408.
24. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Central de resultats. Quart informe. Àmbit hospitalari. Juliol 2012.
25. Feliu X, Fernandez E, Claveria R, Abad JR. Evolution of laparoscopic cholecystectomy in the regional hospitals of Catalonia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000; 92: 211-221.
26. Bates T, Ebbs SR, Harrison M, Hern RPA. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg.* 1998; 78:964-967.
27. Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery. *Gut.* 1987; 28:1500-1504.

28. Sand J, Pakkala S, Nordback I. Twenty to thirty year follow-up after cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43:534-537.
29. Abu NA, Stieieh M, Abu FA. The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 22:197-201.
30. Wilson P, Jamieson JR, Hinder RA, Anselmino M, Perdakis G, Ueda RK, DeMeester TR. Pathologic duodenogastric reflux associated with persistence of symptoms after cholecystectomy. *Surgery*. 1995; 117:421-428.
31. Lorusso D, Misciagna G, Mangini V, Messa C, Cavallini A, Caruso ML, Giorgio P, Guerra V. Duodenogastric reflux of bile acids, gastrin and parietal cells, and gastric acid secretion before and 6 months after cholecystectomy. *Am J Surg*. 1990; 159:575-578.
32. Kunsch S, Neesse A, Huth J, Steinkamp M, Klaus J, Adler G, Gress TM, Ellenrieder V. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in symptomatic GERD patients with a history of cholecystectomy. *Z Gastroenterol*. 2009 Aug;47(8):744-8. Epub 2009 Aug 6.
33. Salo JA, Kivilaakso E. Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. *Surgery*. 1983; 93:525-532.
34. Freedman J, Ye W, Näslund E, Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2001; 121:548-553.
35. Csendes A, Csendes P, Rojas J, Sanchez M. Results of cholecystectomy realized 10 years ago. *Rev Med Chil*. 2000; 128:1309-1312.
36. Clavé P, Gonzalez A, Martin M, et al. Endogenous cholecystokinin enhances post-prandial gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 1996; 4:A649 (abstract).

37. Clavé P, Gonzalez A, Moreno A, López R, Farré A, Cussó X, D'Amato M, Azpiroz F, Lluís F. Endogenous cholecystokinin enhances postprandial gastroesophageal reflux in humans through extrasphincteric receptors. *Gastroenterology*. 1998; 115:597-604.
38. González AA, Farré R, Monés J, Capellà G, Clavé P. Pharmacological and molecular characterization of muscular cholecystokinin receptors in the human lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Mot*. 2000; 12:539-546.
39. Gómez G, Lluís F, Guo YS, Greeley GH, Townsend CM, Thompson JC. Bile inhibits release of cholecystokinin and neurotensin. *Surgery*. 1986; 100:363-368.
40. Gómez G, Upp JR, Lluís F, Alexander RW, Poston GJ, Greeley GH, Thompson JC. Regulation of the release of cholecystokinin by bile salts in dogs and humans. *Gastroenterology*. 1988; 94:1036-1046.
41. Upp JR Jr, Nealon WH, Singh P, Fagan CJ, Jonas AS, Greeley GH Jr, Thompson JC. Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones. *Ann Surg* 1987; 205:641-648.
42. Martín L, Vázquez J. Litiasis biliar; 2005.
43. Kern F. Epidemiology and natural history of gallstones. *Semin Liver Dis* 1983; 3:87-96.
44. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Recenti Prog Med*. 1992 Jul-Aug;83(7-8):379-91.
45. Reguera Fernández, R; Costilla Carrera, L; Garrido Martínez de Salazar, F; Jiménez Garay, R; Garrido García, F. Microanálisis de la litiasis biliar. *Cir Esp*. 1999;65:315-8. - vol.65 núm 4.

-
46. Arin A, Iglesias MR. Gastroesophageal reflux disease. *An Sist Sanit Navar.* 2003; 26(2):251-68.
47. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1056–63.
48. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1990; 99: 1265–68.
49. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476–82.
50. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109:601-610.
51. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; Oct;135(4):1383-1391.
52. Albero J, Camafort M, Cots M, Mangrané C, Pascual D, Rivera E. Guia de maneig de la malaltia per reflux gastroesofàgic. Grup Sagessa.
53. Eggleston A, Farup C, Meier R. The Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST): design, subjects and methods. *Scand J Gastroenterology Suppl.* 1999; 231:9-14.
54. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26:73-81.

-
- 55.** Locke III GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997; 112:1448-1456.
- 56.** Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterology Suppl*. 1999; 231:20-28.
- 57.** Ponce J, Vegazo O, Beltran B, Jimenez J, Zapardiel J, Calle D, Pique JM. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 1;23(1):175-84.
- 58.** Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–17.
- 59.** Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2013; Jun 1;381(9881):1933-42.
- 60.** Orr WC. Review article: sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 47–56.
- 61.** Dent J. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia. *Gut* 2002 May;50 Suppl 4:iv17-20; discussion iv21-2.
- 62.** Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004 May;53 Suppl 4:iv1-24.
- 63.** Fisher RS, Malmud LS, Roberts GS, Lobis IF. The lower esophageal sphincter as a barrier to gastro-esophageal reflux. *Gastroenterology* 1977; 72: 19-22.

-
- 64.** Stanciu C, Hoare RC, Bennett JR. Correlation between manometric and pH tests for gastro-oesophageal reflux. *Gut* 1977; 18: 536-40.
- 65.** Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut*. 1988 Aug;29(8):1020-8.
- 66.** Holloway RH, Lyrenas E, Ireland A, Dent J. Effect of intraduodenal fat on lower oesophageal sphincter function and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 1997 Apr;40(4):449-53.
- 67.** American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413.
- 68.** Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L. The usefulness of a structured questionnaire in the assesment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastoenterol* 1998; 33:1023-1029.
- 69.** Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Schwartz Principios de Cirugía*. Mc Graw Hill. Mèxic DF. 2006; vol I cap 24.
- 70.** Dent J. Los Angeles Classification: development, validation and accumulated experience. International Working Group for the Classification of Reflux Oesophagitis.
- 71.** Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galniche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172-80.

- 72.** Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996 Jul; 111(1):85-92.
- 73.** Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128: 209–24.
- 74.** Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1020–24.
- 75.** Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; **56**:912–914.
- 76.** Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974 Oct;62(4):325-32.
- 77.** Tutuian R, Castel DO. Gastroesophageal reflux monitoring: pH and impedance. *GI Motility online* (2006) doi:10.1038/gimo31.
- 78.** Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 740–49.
- 79.** Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005; 54: 1810–17.
- 80.** Johnsson F, Joelsson B, Isberg P-E. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut*, 1987, 28, 1145-1150.

-
- 81.**Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-Term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;93:85-90.
- 82.**Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024–31.
- 83.**Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 453–59.
- 84.**Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1956–63.
- 85.**Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: ‘on’ or ‘off’ proton pump inhibitor?. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2446–53.
- 86.**Mc Donnell CO, Bailey I, Stumpf T, Walsh TN, Johnson CD. The effect of cholecystectomy on plasma cholecystokinin. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2189-2192.
- 87.**Locke III GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997; 112:1448-1456.

88. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L. The usefulness of a structured questionnaire in the assesment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastoenterol* 1998; 33:1023-1029.
89. Hospital Ramón y Cajal. Unidad de bioestadística. Evaluación de test diagnósticos. 2006.
90. Garcia del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Volum 33, Nº2/2009.
91. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New England journal of medicine*. 1999; 340(11), 825-831.
92. Lujan-Mompean JA, Robles-Campos R, Parrilla-Paricio P, Liron-Ruiz R, Torralba-Martinez JA, Cifuentes-Tebar J. Duodenogastric reflux in patients with biliary lithiasis before and after cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Feb;176(2):116-8.
93. Fein M, Bueter M, Sailer M, Fuchs KH. Effect of cholecystectomy on gastric and esophageal bile reflux in patients with upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 2008 May;53(5):1186-91.
94. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.
95. Carreira Gómeza C, Martínez Cantarero J, Gómez Santosa D, Polanco Sánchez C, Naranjo García P, del Llano Señarís J. Revisión de la evidencia científica sobre la aplicación clínica de la mamografía digital. *Radiología*. 2006;49(3):145-56.

- 96.** López Luque A, Gómez Bermudo J, Márquez López J, Leva Vallejo M, Regueiro López J.C, Requena Tapia M^aJ. Determinación del punto de corte del porcentaje de PSA libre para la selección de pacientes sometidos a primera biopsia de próstata. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (1): 13-17.
- 97.** Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberna C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 129-134.
- 98.** Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Guía de práctica clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano.
- 99.** 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 Feb;33(2):129-34.
- 100.** McMahon AJ, Ross S, Baxter JN, Russell IT, Anderson JR, Morran CG, Sunderland GT, Galloway DJ, O'Dwyer PJ. Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg.* 1995 Oct;82(10):1378-82.
- 101.** Rodríguez-Cuéllar E, Villeta R, Ruiz P, Alcalde J, Landa JI, Porrero JL, Gómez M y Jaurrieta E. Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico de la hernia inguinal. *Cir Esp.* 2005;77(4):194-202.

-
- 102.**Villeta Plaza R, Landa García JI, Rodríguez Cuéllar E, Alcalde Escribano J, Ruiz López P. Proyecto Nacional para la Gestión Clínica de Procesos Asistenciales. Tratamiento quirúrgico de la colestitis. Desarrollo de la vía clínica. *Cir Esp.* 2006;80(5):307-25.
- 103.**Enquesta de salut de Catalunya 2013. Informe dels principals resultants. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Juny 2014.
- 104.**Manifold DK, Anggiansah A, Owen WJ. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2746-50.
- 105.**Dent J. Recent views on the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1987 Oct;1(4):727-45.
- 106.**Dent J, Dodds Wj, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DL. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.* Volume 65, February 1980; 256-267.
- 107.**Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 1982 Dec 16;307(25):1547-52.
- 108.**Thompson JC, Fried GM, Ogden WD, Fagan CJ, Inoue K, Wiener I, Watson LC. Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. *Ann Surg.* 1982 May;195(5):670-6.

- 109.** Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Ericsson P. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO). Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005 Mar-Apr;8(2):94-104.
- 110.** Wiener I, Inoue K, Fagan CJ, Lilja P, Watson LC, Thompson JC. Release of cholecystokinin in man: correlation of blood levels with gallbladder contraction. *Ann Surg*. 1981 Sep;194(3):321-7.

12. ANNEXES

12.1 QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES DE REFLUX DE CARLSSON-DENT ORIGINARI

Please answer the following questions by ticking one box only, except for question 3, where you must tick one box for each statement.

1. Which one of these four statements BEST DESCRIBES the main discomfort you get in your stomach or chest?

- (5) A burning feeling rising from your stomach or lower chest up towards your neck
 (0) Feelings of sickness or nausea
 (2) Pain in the middle of your chest when you swallow
 (0) None of the above, please describe below:

2. Having chosen one of the above, please now choose which one of the next three statements BEST DESCRIBES the timing of your main discomfort?

- (-2) Any time, not made better or worse by taking food
 (3) Most often within 2 hours of taking food
 (0) Always at a particular time of day or night without any relationship to food

3. How do the following affect your main discomfort?

	Worsens	Improves	No effect/Unsure
Larger than usual meals	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
Food rich in fat	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
Strongly flavored or spicy food	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>

4. Which one of the following BEST DESCRIBES the effect of indigestion medicines on your main discomfort?

- (0) No benefit
 (3) Definite relief within 15 minutes
 (0) Definite relief after 15 minutes
 (0) Not applicable (I don't take indigestion medicines)

5. Which of the following BEST DESCRIBES the effect of lying flat, stooping, or bending on your main discomfort?

- (0) No effect
 (1) Brings it on or makes it worse
 (-1) Gives relief
 (0) Don't know

6. Which of the following BEST DESCRIBES the effect of lifting or straining (or any other activity that makes you breath heavily) on your main discomfort?

- (0) No effect
 (1) Brings it on or makes it worse
 (-1) Gives relief
 (0) Don't know or this does not apply to me

7. If food or acid-tasting liquid returns to your throat or mouth what effect does it have on your main discomfort?

- (0) No effect
 (2) Brings it on or makes it worse
 (0) Gives relief
 (0) Don't know or this does not apply to me

12.2 QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES I QÜESTIONARI DE SÍMPTOMES DE REFLUX DE CARLSSON-DENT TRADUÏT AL CASTELLÀ

QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES

DADES IDENTIFICATIVES.

NID:

Nº Història clínica:

Data visita:

DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES

Edat: **anys**

Sexe:

- Home (1)
- Dona (2)

Quin és el nivell màxim d'estudis assolit:

- No sap llegir ni escriure
- Sense estudis però sap llegir i escriure
- Primaris (EGB o similar)
- Batxillerat (Formació professional, BUP o similar)
- Estudis universitaris

Quina categoria professional té o tenia?

- Empresari o autònom amb assalariats
- Empresari o autònom sense assalariats
- Professional lliberal
- Director/gerent d'una empresa (pública o privada)

- Tècnic superior
- Tècnic mig
- Administratiu, comercial
- Obrer qualificat
- Obrer no qualificat
- Treballador de serveis
- Treballador agrícola
- Forces armades
- Mestressa de casa
- Altres

COMORBILITAT

El metge li ha dit que pateix algun dels següents trastorns:

- Al·lèrgies cròniques
- Artrosi o reumatisme
- Bronquitis crònica/MPOC
- Asma
- Diabetis
- HTA
- Trastorns de la pròstata
- AVC
- Cardiopatia isquèmica
- Problemes nerviosos/depressió
- Cataractes
- Sordesa

Tractaments concomitants

MALALTIA ACTUAL:

Existència d'episodis anteriors:

Des de quan?

Dies des de l'inici dels símptomes de l'episodi actual

Ha rebut tractament?

Quin?

Antiàcids

Anti H2

Omeprazol

Altres (procinètics)

CUESTIONARIO A CONTESTAR POR EL PACIENTE.

Conteste a las preguntas siguientes marcando con una cruz una sola respuesta en cada pregunta, excepto en la pregunta nº 3 donde hay que marcar una respuesta para cada frase.

1. ¿Cuál de las siguientes sensaciones siguientes DESCRIBE MEJOR la molestia que tiene en el estómago (la barriga) o en el pecho?

- Una sensación de ardor o quemazón que sube desde el estómago o desde la parte baja del tórax en dirección al cuello o a la garganta.
- Un mareo o ganas de vomitar.
- Un dolor en el centro del tórax cuando traga.
- Ninguno de estos. Escriba y describa a continuación el tipo de molestia que siente.
-

2. Cual de las frases siguientes DESCRIBE MEJOR el momento del día en que se encuentra peor o son mayores sus molestias

- En cualquier momento, ni mejoro ni empeoro cuando tomo alimentos.
- Casi siempre durante las dos horas siguientes a tomar alimentos.
- Siempre a la misma hora sin tener ninguna relación con los alimentos.

3. ¿Cómo afectan las siguientes cosas a sus molestias?

	Empeora	Mejora	No afecta/no estoy seguro
Comidas más abundantes de lo normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentos con muchas grasas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentos picantes o muy condimentados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. ¿Que frase DESCRIBE MEJOR el efecto de tomar medicamentos para la acidez o la indigestión (como la sal de frutas, el bicarbonato o antiácidos como el ALMAX o el GELODROX) sobre su principal molestia?

- No me causan ninguna mejora.
- Me producen un alivio evidente en menos de 15 minutos.
- Me producen un alivio evidente después de 15 minutos de tomarlos.
- No es el caso (no tomo nunca medicamentos para la indigestión)

5. ¿Que frase DESCRIBE MEJOR el efecto de estirarse bien plano en el sofá o en la cama o agacharse y doblarse hacia delante como para atarse los zapatos, sobre su molestia principal?

- No tiene ningún efecto.
- Hacer alguna de estas cosas empieza o empeora mis molestias.
- Hacer alguna de estas cosas mejora o alivia mis molestias.
- No lo sé.

6. ¿Que frase DESCRIBE MEJOR el efecto de levantar pesos o hacer esfuerzos o ejercicio sobre su molestia principal?

- No tiene ningún efecto.
- Al hacer alguna de estas cosas empiezan o empeoran mis molestias.
- Al hacer alguna de estas cosas mejoran o se alivian mis molestias.
- No lo sé, no es mi caso.

7. Qué efecto tiene sobre su molestia principal el hecho de que le vuelva a la garganta comida o líquido con sabor ácido?

- No tiene ningún efecto.
- Empieza o empeora mis molestias.
- Mejora o alivia mis molestias.
- No sé, no es mi caso.

12.3 FULL DE RECOLLIDA DE DADES DE LA PH-METRIA DE 24H I DIETA RECOMANADA (CATALÀ I CASTELLÀ)



**CONSORCI SANITARI
DEL MARESME**

Etiqueta identificativa

FULL DE RECOLLIDA DE DADES pH-METRIA DE 24 HORES

Data d'inici:..... Tipus sonda:.....

Data de retirada de la sonda:.....

Hora de retirada de la sonda:.....

Lloc de retirada de la sonda:.....

Episodis a registrar	Hora d'inici	Hora de finalització
Esmorzar posterior a la col·locació de la sonda		
Dinar		
Berenar		
Sopar		
Esmorzar anterior a la retirada de la sonda		
Moment d'anar a dormir		
Episodis de dolor		
Episodis de cremor		
Episodis de vòmits		

Mengi la dieta que s'adjunta. No pot prendre ni suc de taronja, ni de llimona, ni vinagre, ni coca-cola.

No pot prendre cap medicació per la cremor d'estomac.

No manipuli cap comandament del registrador que porta penjat.

Si té algun problema amb la sonda abans de les 15 hores, de dilluns a divendres, truqui al 937417700-extensió 2748, després d'aquesta hora pot acudir al servei d'Urgències.

CARACTERÍSTIQUES DE LA DIETA

Necessitats energètiques per HOMES: 3075 Kcal

Repartiment estàndard nutricional:

Proteïnes: 12,8% Hidrats de carboni: 35,8% Lípids: 50,6%

DIETA HOMES

Esmorzar

200 ml llet + cafè (opcional)

2 culleradetes de sucre

4 biscottes + 15g margarina

Mig matí

80 g pa amb tomàquet + 40 g pernil país

1 culleradeta d'oli

1 pera mitjana

Dinar

90 g d'arròs + 3 cullerades de salsa de tomàquet en conserva

1 ou ferrat

80 g d'enciam

4,5 cullerades d'oli

125 g fruita

Berenar

200 ml llet + cafè (opcional)

6 galetes maria

Sopar

Sopa brou vegetal + 40 g pasta

200 g vedella

100 g tomàquet

1 iogurt de sabors

3,5 cullerades d'oli

CARACTERÍSTIQUES DE LA DIETA

Necessitats energètiques per DONES: 2600 Kcal

Repartiment estàndard nutricional:

Proteïnes: 12,6% Hidrats de carboni: 36,1% Lípids: 50,5%

DIETA DONES

Esmorzar

200 ml llet + cafè (opcional)

2 culleradetes de sucre

3 biscottes + 10g margarina

Mig matí

60 g pa amb tomàquet + 30 g pernil país

1 culleradeta d'oli

1 peça de fruita mitjana

Dinar

80 g d'arròs + 2 cullerades de salsa de tomàquet en conserva

1 ou ferrat

80 g d'enciam

4 cullerades d'oli

125 g fruita

Berenar

200 ml llet + cafè (opcional)

5 galetes maria

Sopar

Sopa brou vegetal + 40 g pasta

140 g vedella

100 g tomàquet

1 iogurt de sabors

3 cullerades d'oli



**CONSORCI SANITARI
DEL MARESME**

Etiqueta identificativa

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

pH-METRIA DE 24 HORAS

Fecha de inicio:..... Tipo sonda:.....

Fecha de retirada de la sonda:.....

Hora de retirada de la sonda:.....

Lugar de retirada de la sonda:.....

Episodios a registrar	Hora de inicio	Hora de finalización
Desayuno posterior a la colocación de la sonda		
Comida		
Merienda		
Cena		
Desayuno anterior a la retirada de la sonda		
Momento de ir a dormir		
Episodios de dolor		
Episodios de ardor		
Episodios de vómitos		

Coma la dieta que se adjunta. No puede tomar ni zumo de naranja, ni de limón, ni vinagre, ni coca-cola.

No puede tomar medicación para el ardor de estómago.

No manipule ningún mando del registrador que lleva colgado.

Si tiene algún problema con la sonda antes de las 15 horas, de lunes a viernes, llame al 93 7417700-extensión 2748, después de esta hora puede acudir al servicio de Urgencias.

CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA

Necesidades energéticas para HOMBRES: 3075 Kcal

Repartimiento estándar nutricional:

Proteínas: 12,8% Hidratos de carbono: 35,8% Lípidos: 50,6%

DIETA HOMBRES

Desayuno

200 ml leche + café (opcional)

2 cucharaditas de azúcar

4 biscottes + 15g margarina

Media mañana

80 g pan con tomate + 40 g jamón país

1 cucharadita de aceite

1 pera mediana

Comida

90 g arroz + 3 cucharadas de salsa de tomate en conserva

1 huevo frito

80 g de lechuga

4,5 cucharadas soperas de aceite

125 g fruta

Merienda

200 ml leche + café (opcional)

6 galletas maria

Cena

Sopa caldo vegetal + 40 g pasta

200 g ternera

100 g tomate

1 iogurt de sabores

3,5 cucharadas de aceite

CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA

Necesidades energéticas para MUJERES: 2600 Kcal

Repartimiento estándar nutricional:

Proteínas: 12,6% Hidratos de carbono: 36.1% Lípidos: 50,5%

DIETA MUJERES

Desayuno

200 ml leche + café (opcional)

2 cucharaditas de azúcar

3 biscottes + 10g margarina

Media mañana

60 g pan con tomate + 30 g jamón país

1 cucharadita de aceite

1 pieza de fruta mediana

Comida

80 g arroz + 2 cucharadas de salsa de tomate en conserva

1 huevo frito

80 g de lechuga

4 cucharadas soperas de aceite

125 g fruta

Merienda

200 ml leche + café (opcional)

5 galletas maria

Cena

Sopa caldo vegetal + 40 g pasta

140 g ternera

100 g tomate

1 iogurt de sabores

3 cucharadas de aceite