

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINA**

**EVALUAREA MODERNĂ (INCLUSIV PH-METRICĂ ȘI MANOMETRICĂ) A  
BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIENE (BRGE) ȘI MODALITĂȚI  
TERAPEUTICE ACTUALE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. SILVIU CONSTANTINOIU**

**Student-doctorand:  
DUMITRU VLAD-ALEXANDRU**

**2021**

## CUPRINS

INTRODUCERE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Partea Generală.....	12
Capitolul 1. Istoricul patologiei de reflux .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Capitolul 2 - Patogenia BRGE .....	22
2.1 Factorii implicați în apariția BRGE.....	23
2.1.1 Sfincterul esofagian inferior (SEI) și rolul său în patologia de reflux.....	23
2.1.2 Clearance-ul esofagian .....	26
2.1.3 Întârzierea evacuării gastrice.....	27
2.1.4 Factorii exogeni.....	27
2.1.5 Factorii endogeni .....	29
Capitolul 3. Manifestările clinice tipice și atipice ale bolii de reflux.....	31
Capitolul 4. Explorarea pacienților cu BRGE.....	35
Capitolul 5. Diagnostic diferențial.....	39
Capitolul 6. Tratament BRGE.....	42
6.1 Tratament non-farmacologic.....	42
6.2 Tratamentul medicamentos.....	43
6.3 Tratamentul chirurgical.....	48
6.3.1 Factori predictorii ai unei intervenții operatorii de succes .....	50
6.3.2 Laparoscopie vs chirurgia clasică .....	52
6.3.3 Tratamentul chirurgical minim-invaziv.....	54
Capitolul 7. Complicații .....	60
7.1 Complicații induse de expunerea cronică la acid .....	60
7.2 Complicații induse de tratamentul medicamentos.....	61
7.3 Complicații induse de tratamentul chirurgical.....	65
II. Contribuții personale.....	67
Capitolul 8. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	67
Capitolul 9. Metodologia cercetării .....	69

Capitolul 10. Rezultate .....	75
10.1 Pacienți cu rezultate pozitive la ph-metria pe 24 de ore .....	76
10.2 Pacienți cu rezultate normale la ph-metria pe 24 de ore – pacienți simptomatici .....	93
10.3 Corelarea rezultatelor ph-metriei pe 24 ore cu datele de manometrie esofagiană	101
10.4 Pacienți asimptomatici .....	119
10.5 Frecvența factorilor de risc în lotul pacienților, forța asocierii între factorul de risc și simptomatologie, sensibilitate și specificitate .....	123
Capitolul 11. Discuții.....	129
Concluzii și contribuții personale .....	145
Bibliografie .....	151
ANEXE .....	171

### **Lista cu lucrările științifice publicate**

**Vlad Dumitru**, Petre Hoară, Daniela Dumitru, Rodica Bîrlă, Cristina Gîndea, Silviu Constantinoiu, Invasive Treatment Options for Gastro-Esophageal Reflux Disease in Journal of Medicine and Life Vol. 13, Issue 4, October-December 2020, pp. 442–448

(<https://medandlife.org/wp-content/uploads/2.-jml-2020-0160.pdf>)

**Dumitru Vlad**, Hoară Petre, Bîrlă Rodica, Mitrea Mădălina, Constantinoiu Silviu, The role of 24-hour ambulatory ph-metry and manometry in the diagnosis of Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease in Romanian Journal of Clinical Research, 2020, Vol.3, (2), pp.55-61.

(<http://www.rjronline.com/index.php/rjcr/article/view/57>)

## Introducere

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă o patologie cronică, evolutivă, secundară refluxului retrograd al conținutului gastric, manifestată printr-o serie de semne și simptome. Deși conceptul implică prezența simptomatologiei tipice tot mai mulți pacienți asimptomatici prezintă complicații severe de tip esofag Barrett sau adenocarcinom. Un rezultat anormal la ph-metria pe 24 de ore certifică prezența refluxului acid patologic însă comunitatea academică interpretează asocierea dintre cantitatea de reflux și patologia indusă ca fiind una imperfectă.

O serie de teorii au fost vehiculate de-a lungul timpului, plecând de la cea a relaxării pensei diafragmatice sau structurilor musculo-aponevrotice, de schimbare a unghiului de implantare a cardiei, teoria unghiului freno-vertebral și până la teorii legate de presiunile relative.

Astăzi acestora li se adaugă factorii exogeni (comportamentele alimentare, consumul de alcool și fumatul, unele medicamente) și endogeni (obezitatea, estrogenul, herniile hiatale, diabetul zaharat, sarcina, bolile de colagen, complianța diafragmului, dismotilitatea esofagiană precum și gradientul de presiune transdiafragmatic).

Simptomatologia patologiei de reflux se manifestă sub un spectru larg, cele mai întâlnite simptome fiind pirozismul, durerea toracică, regurgitațiile acide și eructațiile. Alte simptome extraesofagiene [1] includ laringita, faringita, sinuzita cronică, eroziunile dentare, astmul sau tusea cronică, spectrul manifestărilor BRGE depinzând de capacitatea refluatului acid de a afecta organele adiacente.

Considerată una dintre cele mai frecvente patologii din lume, BRGE rămâne însă puțin analizată la nivel de statistici, datele privind prevalența acesteia fiind mai mult deduse din studiile de specialitate, procentele oscilând între 18,1 și 25,8% pentru America de Nord, 11,6% America de Sud, 8,8-25,9% pentru Europa [2] fiind acceptată o medie de 20% la nivel mondial.

În România deși nu există un Registru Național al pacienților cu boală de reflux, câteva dintre cercetările de specialitate susțin chiar o prevalență a BRGE de 35% [3] în anumite zone ale țării. Iar cifrele sunt în creștere.

Ultimul raport OECD "România. Profilul Sănătății în 2017" [4] trasează câteva direcții importante în sănătate, conturând tot mai mult tabloul pacientului susceptibil de a dezvolta în timp boala de reflux: 19,8% dintre adulți au fumat în fiecare zi și tot mai mulți

tineri se apucă de fumat ( creșterea ratei cu 17 %). Consumul de alcool ajunge la 53% în rândul bărbaților, înregistrând cea mai mare medie din Uniunea Europeană, în timp ce rata obezității este în creștere, 9,1 % dintre adulți confruntându-se cu această problemă.

Mai mult, datele privind consumul de medicamente vorbesc de la sine. În topul primelor 10 medicamente eliberate prin farmaciile cu circuit deschis , pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, regăsim omeprazolul cu o valoare decontată de 19.237.851 lei. Alte studii, cum sunt cele ale medicamentelor de tip OTC, alocă un loc trei în topul medicamentelor eliberate fără rețetă, după medicația pentru tuse, răceală și alergii, consumul fiind de 160,6 milioane de lei și o cotă de piață de 18,2 % [5].

În acest context lucrarea “Evaluarea modernă (inclusiv manometrică și ph-metrică) a bolii de reflux gastro-esofagiene (BRGE) și modalități terapeutice actuale” își găsește locul. Patologia bolii de reflux este importantă atât din punct de vedere al afectării calității vieții cât și în ceea ce privește riscul de a dezvolta pe termen mediu și lung complicații de temut precum esofagul Barrett sau adenocarcinomul.

Nu trebuie uitate nici complicațiile induse de tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni care, administrat în absența unui diagnostic corect, decompensează alte boli cronice.

De aceea considerăm că diagnosticarea cât mai precoce și corectă a refluxului patologic poate conduce atât la evitarea complicațiilor cât și la reducerea costurilor legate de tratamentul unei boli de reflux inexistente.

Studiul de față este unul retrospectiv, datele prezentei cercetări făcând parte din arhiva spitalului Sfânta Maria, București, Clinica de Chirurgie 1, corespunzător perioadei 1 ianuarie 2018-31 decembrie 2019.

Prezenta lucrare încearcă să răspundă la o serie de întrebări:

1. Care este rolul ph-metriei pe 24 de ore și a manometriei esofagiene în diagnosticarea bolii de reflux?
2. În ce măsură ph-metria pe 24 de ore și manometria esofagiană au reușit să stabilească diagnosticul de BRGE în lotul pacienților endoscopic negativi?
3. Modalitățile terapeutice indicate în funcție de substratul patologic.

Ipoteza de lucru:

1. Ph-metria pe 24 de ore , alături de manometria esofagiană, joacă un rol important în identificarea pacienților cu reflux acid însă prezintă o serie de limitări, fapt ce impune combinarea cu alte tehnici de lucru.

Lucrarea este structurată pe două secțiuni:

Partea Generală ce cuprinde o trecere în revistă a principalelor direcții teoretice dezvoltate de-a lungul timpului în teoretizarea unor concepte cheie precum reflux, simptomatologie de reflux, abordare terapeutică sau complicații, date despre patogenia bolii de reflux (fiind detaliate teoriile refluxului acid, precum și factorii endo și exogeni implicați în apariția acestuia), manifestările clinice ale bolii de reflux cu accent pe factorii implicați în generarea senzației dureroase. Tot în cadrul acesteia, am amintit explorarea pacienților cu BRGE și schemele de diagnostic, diagnosticul diferențial, abordarea terapeutică (tratament farmacologic, non-farmacologic sau chirurgical), principalele complicații.

Partea specială este destinată ipotezelor de lucru, obiectivelor, cu accent pe metodologie, rezultate și discuții, reprezentând partea cea mai importantă a cercetării.

### **Metodologia cercetării**

Au fost selectați 234 de pacienți care s-a prezentat în clinică, criteriile de includere fiind simptomatologia tipică sau atipică de reflux, absența leziunilor de esofagită la endoscopie și lipsa răspunsului la un tratament de minim 3 luni cu IPP în doze de maxim 80 mg/zi.

În vederea identificării sfincterului esofagian inferior s-a practicat manometria esofagiană.

Au fost studiate două tipuri de informații: cele care provin din Registrul pacienților cu endoscopie digestivă superioară (EDS) și cele din baza de date a softului de pH-metrie pe 24 de ore.

Registrul cuprinde toate informațiile medicale privind pacienții cărora li s-a efectuat EDS corespunzătoare perioadei 5 ianuarie 2018 – 31 ianuarie 2019. În acest interval de timp au fost efectuate în clinică aproximativ 1000 de endoscopii, dintre acestea aproximativ 50 % pentru simptomatologia tipică BRGE (pirozis, regurgitații, durere toracică, +/-disfagie).

Secundar efectuării EDS un număr de 63 de pacienți au fost diagnosticați cu esofagită de reflux în grade diferite, pe care i-am numit “endoscopic pozitivi” și care au fost excluși din studiu, urmând să li se administreze tratamentul de specialitate.

Restul de 171 de pacienți, considerați “endoscopic negativi” dar cu simptomatologie persistentă de BRGE, au fost supuși testelor de monitorizare a pH-ului acid – pH-metrie pe 24 de ore și manometriei esofagiene, după întreruperea tratamentului cu IPP.

Metoda constă în măsurarea pH-ului la nivelul esofagului distal pentru o anumită perioadă de timp, cel mai adesea 24 de ore, cu o sondă plasată la 5 cm deasupra SEI determinat manometric, sonda fiind ulterior conectată la un dispozitiv portabil cu baterii, asemănător cu cel utilizat în clinicile de cardiologie.

Pacienții au fost instruiți să apese butoanele corespunzătoare fiecărui tip de activități de fiecare dată când au experimentat-o: poziție adoptată (orizontală/verticală), consumul alimentelor sau prezența simptomelor, fiind încurajați să mențină pe cât posibil rutina zilnică.

Testul este considerat pozitiv la o valoare a pH-ului sub 4 pentru o perioadă mai mare de 5 secunde [6]. Rezultatele au fost interpretate în funcție de următoarele variabile (parametrii): numărul total de episoade (în acest sens unii autori [7] apreciază ca fiind fiziologice un număr < 2 episoade/oră), numărul de episoade dureroase, corelația durere-reflux, durata celui mai lung episod, episoade mai lungi de 5 minute (normal <3.2), calculându-se scorul DeMeester. Valori ale scorului DeMeester mai mari de 14.7-14.9 sunt considerate patologice.

Metodele cantitative au implicat reducerea datelor calitative prin utilizarea unui sistem de codificare. Am optat pentru SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), unul dintre cele mai utilizate programe statistice.

În vederea exprimării cantitative a asocierii dintre simptomatologie și reflux a fost utilizat modelul teoretic promovat de Ward et al [8] bazat pe calcularea a două variabile: Indexul Simptomului (SI- Symptom Index) definit ca „procentul episoadelor simptomatice asociate refluxului” ( $SI = \frac{\text{nr. simptomelor asociate refluxului}}{\text{nr. total de episoade simptomatice}} \times 100$ ) și Indexul Sensibilității Simptomelor (SSI- Symptom Sensitivity Index) definit ca  $SSI = \frac{\text{(nr. de simptome asociate episodului de reflux)}}{\text{Nr. total de episoade de reflux}} \times 100$ .

Indexul sensibilității simptomelor a fost introdus în completarea SI plecându-se de la premisa potrivit căreia, prin omiterea raportării la numărul total al episoadelor de reflux, la pacienții care asociază frecvent episoade de reflux și care raportează doar 1 episod simptomatic în 24 de ore, o valoare a SI de 100% are mari șanse de a fi un artefact (Bredenoord, 2005).

Valori mai mari de 10% ale SSI sunt considerate pozitive. De asemenea, un rol important în diagnosticarea simptomatologiei o are corelația SSI și SI.

## Rezultate și discuții

În urma investigațiilor, pacienții au fost împărțiți în trei loturi, în funcție de prezența sau absența refluxului acid, și de asemenea, de demonstrarea unei corelații simptom/reflux, în ciuda unui scor de Meester normal.

Rezultatele au urmărit:

1. identificarea pacienților fără răspuns la terapia medicamentoasă, cu EDS “-“, cu rezultate pozitive la ph-metria pe 24 de ore;
2. identificarea pacienților cu rezultate normale la ph-metria pe 24 de ore dar la care s-a identificat o asociere reflux-simptom pozitivă (pe baza calculării Symptom Index și Symptom Association Probability);
3. stabilirea unor corelații între parametrii de manometrie și rezultatele ph-metriei;
4. calcularea frecvenței factorilor de risc în lotul pacienților, forța asocierii între factorul de risc și simptomatologie, sensibilitatea și specificitatea metodelor de diagnostic folosite.

A fost înregistrat de asemenea un număr mic de pacienți care nu au prezentat simptome pe parcursul investigației. Aceștia au reprezentat un grup aparte de pacienți, la care nu s-a putut evalua asocierea între simptomatologie și prezența sau absența refluxului.

### Pacienți cu rezultate pozitive la ph-metria pe 24 de ore

Lotul analizat a cuprins 55% femei și 45 % bărbați cu vârste cuprinse între 20 și 81 de ani, vârsta medie înregistrată fiind de 49 de ani.

În ceea ce privește distribuția pe decade de vârstă a tuturor pacienților care s-au prezentat în vederea efectuării ph-metriei pe 24 de ore și a manometriei, ponderea cea mai mare vizează două categorii, respectiv 51-60 pentru sexul feminin și 41-50 pentru sexul masculin, urmate de intervalul 41-50 și 31-40.

Din totalul pacienților monitorizați ambulatoriu pentru 24 de ore un procent de 37 % a prezentat reflux acid patologic (definind refluxul acid la un scor DeMeester > 14.7), 48% dintre aceștia fiind bărbați și 52% femei. Procentul identificat se apropie de datele furnizate de ultimul studiu publicat în Nature [9] în aprilie 2020, conform căruia prevalența BRGE în România ar fi undeva între 30 și 34,9 %, procente similare fiind întâlnite în America de

Nord, Vestul, Sudul, Estul Europei, Africa de Vest, Asia de Vest, în aceste state media prevalențelor BRGE depășind prevalența global.

Dintre pacientele la care s-a decelat prezența refluxului patologic cele mai afectate sunt cele care aparțin grupei de vârstă 51-60 (38%), urmate de decadele 4-5 (16 %).

Astfel, prin această observație, studiul nostru reiterează concluziile altor cercetări din domeniu precum cele ale lui Smout [10] sau Fass [11] care susțin ideea potrivit căreia există o tendință mai mare la sexul feminin de a se adresa serviciului de specialitate, de unde și o falsă impresie că boala de reflux non-erozivă sau pirozismul funcțional ar fi mai frecvente la această categorie de pacienți.

La polul opus, la 42 % dintre pacienții cu simptomatologie de reflux, de sex masculin, ph-metria pe 24 de ore a confirmat diagnosticul de BRGE. Bărbații cu reflux sunt de obicei mai tineri, categoria de vârstă cea mai afectată fiind 41-50 ani ( 37%), urmată de decada 3-4 (23 %) pacienții cu vârste între 51-60 și 61-70 ocupând ultimile poziții.

Nu s-a putut stabili o corelație semnificativă statistic între variabila “sex” și prezența refluxului patologic.

Dintre pacienții incluși în studiu 92 % au prezentat episoade simptomatice în decurs de 24 de ore, acestea variind de la minim 1 episod până la un maxim de 31, pacienții cu BRGE confirmat după ph-metria pe 24 de ore prezentând într-un procent de 95 % simptome în cursul investigației, valoarea p fiind 0,43, fără relevanță statistică.

Scorul DeMeester, obținut analizând 6 criterii determinate prin pH metria pe 24 ore, pe baza căruia pacienții sunt diagnosticați cu BRGE, a fost analizat în cele 3 loturi, rezultând o diferență semnificativă în lotul celor cu reflux, comparativ cu celelalte două loturi. Scorul a fost mai mare în lotul 3 comparativ cu lotul 1, dar fără semnificație statistică.

Pacienții cu reflux patologic la înregistrarea pe 24 de ore (scor De Meester > 14,7) asociază cel mai frecvent între 1 și 5 episoade simptomatice, 55% dintre pacienți având o durată a refluxului mai mare de 5 minute. Nu s-a putut stabili o corelație statistică între episoadele de reflux peste 5 minute și numărul simptomelor asociate.

Episoadele simptomatice sunt mai frecvente la sexul feminin, cumulând un total de 971 comparativ cu sexul masculin care totalizează un număr de 755. În lotul analizat se observă o tendință mai mare la sexul masculin ca evenimentele simptomatice să fie corelate cu refluxul acid (41 %) comparativ cu sexul feminin la care s-a constatat doar o asociere în 29 % din cazuri.

La 41% dintre pacienți refluxul apare în clinostatism fiind majoritar la pacienții cu BRGE de sex feminin (22 %), cu vârste cuprinse între 22 și 71 de ani, majoritatea prezentând la manometrie incompetența sfincterului esofagian inferior. Mai mult de jumătate dintre cei care manifestă reflux patologic în clinostatism au o durată a episodului de reflux mai lung de 30 de minute.

22 % (n=24) dintre pacienți manifestă reflux patologic în ambele poziții cu aceeași tendință de a manifesta episoade de reflux de peste 30 minute, se caracterizează printr-un reflux mai lung (minima 6:05, maxima 192:31), mai multe episoade simptomatice (media de 297 de episoade), 33 % (n=7) înregistrează o presiune mai mică de 10 mm/Hg, 19 % (n=4) au afectate toate cele trei componente ale SEI , 19 % (n=4) prezintă tulburări de motilitate (amplitudine și peristaltism), iar într-un procent mai mic, între 5-10 %, îi regăsim pe cei cu alterarea a două componente ale SEI .

Studii precum cele ale lui Fitzgerald, Ouatu-Lascăr și Lin [12] susțin apariția refluxului în ambele poziții ca pe un marker de prognostic al bolii de reflux severe.

O constatare importantă, considerăm noi ,a fost în urma analizei rezultatelor pH metriei, în ceea ce privește apariția refluxului în funcție de poziția pacientului, respectiv în clino sau ortostatism. În mod normal, există un reflux acid fiziologic de-a lungul unei zile și acesta este mai important în ortostatism. Astfel, 6,8% din timp putem avea reflux în ortostatism, comparativ cu doar 2,6% în clinostatism.

Datele noastre susțin importanța refluxului în ortostatism mai ales la cei cu reflux patologic la ph-metrie. De asemenea, în lotul celor cu hipersensibilitate esofagiană, majoritatea episoadelor de reflux au fost în ortostatism, ceea ce denotă influența activităților cotidiene în apariția refluxului. Aceste episoade pot fi mai ușor abordate probabil prin schimbarea stilului de viață, respectiv a obiceiurilor alimentare.

În ceea ce privește refluxul în clinostatism, mai periculos datorită riscului crescut de aspirație, multe din episoade având loc în timpul somnului, el este mult mai frecvent la pacienții din lotul cu reflux confirmat printr-un scor De Meester patologic.

Aceștia tind să aibă un sfincter hipotensiv comparativ cu cei cu reflux în ortostatism și un număr mai mare de episoade de reflux, înregistrând o valoare cumulativă de 1166 față de 590 în ortostatism, suma acestora fiind depășită la pacienții cu reflux atât în clino cât și în ortostatism (1542 de episoade de reflux).

Autori ca Xiao [13] sau Ciriza-de-Los-Ríos [14] au observat legătura între scăderea presiunii bazale și supinație, inclusiv la pacienții sănătoși, efectul fiind pus pe seama gravitației.

Trebuie luat în considerare faptul că refluxul în supinație se asociază cel mai frecvent cu refluxul nocturn [15] având, în contextul pierderii gravitației, a absenței peristalticii primare și a salivatiei, cea mai mare probabilitate de a produce în timp leziuni mucoale.

S-a observat că acești pacienți prezintă ameliorarea simptomatologiei în urma tratamentului cu IPP, dar persistă refluxul, deoarece se asociază alterarea componentelor barierei reprezentate de SEI. De aceea, în cazul acestor pacienți, creșterea presiunii și lungimii barierei antireflux printr-un procedeu endoscopic sau chirurgical, rezolvă problema refluxului acid/non-acid, cu neajunsurile sale și scade și riscul de aspirație. Este foarte importantă însă evaluarea corectă a pacienților și selectarea lor pentru o anumită terapie în funcție de rezultatul investigațiilor. În toate specialitățile, tendința actuală este către un tratament personalizat, în funcție de caracteristicile pacientului. Acest lucru este tot mai evident și în cazul patologiei de reflux, unde efectuarea investigațiilor specifice și încadrarea într-o anumită categorie, permite alegerea celui mai bun tratament.

### **Pacienți cu rezultate normale la ph-metria pe 24 de ore – pacienți simptomatici**

Deși doar 1/3 dintre pacienții investigați prin ph-metrie pe 24 de ore au prezentat reflux acid patologic, fiind diagnosticați cu boală de reflux, un procent de 56% dintre pacienții cu ph-metrie pe 24 de ore normală sunt simptomatici. Se poate vorbi oare de o legătură între simptome și reflux ?

Consensul de la Lyon [16], din 2019, rămâne documentul de bază care aduce o clarificare în acest sens. La pacienții fără leziuni decelabile la EDS, cu rezultate normale la ph-metria pe 24 de ore, se recomandă calcularea Symptom Index (SI), SSI (Symptom Sensitivity Index) și SAP (Symptom Association Probability) în vederea încadrării în alte două categorii de diagnostic: pirozis funcțional ( $SI \leq 50\%$ ,  $SAP \leq 95\%$ ) vs hipersensibilitate de reflux ( $SI \geq 50\%$ ,  $SAP \geq 95\%$ ).

Astfel, în studiul nostru, pe parcursul monitorizării pacienții au experimentat între 0 și 39 de episoade simptomatice (media fiind de 17 episoade). După cum se poate observa în

Fig. 10, un procent de 8 % dintre aceștia nu au manifestat niciun simptom în cele 24 de ore de investigație.

Prin calcularea mediei Symptom Sensitivity Index (SSI) nu s-au observat diferențe semnificative între cele trei loturi, respectiv valorile obținute la primul index sunt valabile în toate grupele, indiferent de câte episoade de reflux a avut pacientul în perioada respectivă.

Prin compararea SAP în cele trei loturi de studiu s-a constatat că în cadrul lotului fără reflux, asocierea a fost prin șansa întâmplării, spre deosebire de celelalte două loturi la care simptomele pacienților se datorează episoadelor de reflux.

În studiul nostru, 18 % dintre pacienții fără reflux patologic depistat la ph-metria pe 24 de ore (n=17) au prezentat o valoare a Symptom Index mai mare de 50 și un Symptom Association Probability (SAP) > 95 (valori cuprinse între 95 și 100 %), numărul simptomelor resimțite în timpul investigației fiind semnificativ mai scăzute (o medie de 4,4 episoade simptomatice față de 12) comparativ cu situația în care valoarea Symptom Index a fost mai mică de 50 și SAP < 95 .

Lotul pacienților “hipersensibili” este alcătuit majoritar din femei, vârsta medie fiind de 48 de ani

În 28 de cazuri valoarea Symptom Index a fost mai mică de 50 și SAP < 95. Ca și în cazul pacienților cu hipersensibilitate de reflux, ponderea pacienților cu tulburare funcțională este mai mare la sexul feminin ( 67%), media de vârstă fiind de 51 ani.

Dintre pacienții cu rezultate normale la monitorizarea ph-metriei pe 24 de ore, aproape 90 % (n=96) au fost simptomatici, fără ca rezultatele investigației să fie anormale. La 17 din cei 96 de pacienți fără BRGE confirmat la ph-metrie (18%) s-a decelat un Symptom Index pozitiv corelat cu o valoare a SAP > 95 %, ceea ce înseamnă că simptomatologia ar putea fi indusă de un reflux care nu ajunge niciodată la o valoare mai mică de 4, aceasta fiind limita de ph regăsită în testul De Meester pentru a cuantifica un eveniment ca fiind unul patologic.

În alte 28 cazuri, totalizând un procent de 30 %, valoarea Symptom Index a fost mai mică de 50 și a SAP < 95 %. Alți 51 de pacienți (53%) la care nu s-a putut obiectiva refluxul patologic prin mijloacele utilizate au fost considerați “BRGE negativi”.

## **Corelarea rezultatelor ph-metriei pe 24 de ore cu datele de manometrie esofagiană**

Coroborând datele ph-metriei pe 24 de ore cu cele de manometrie esofagiană a reieșit că un rezultat anormal la ph-metrie se corelează în 69 % din cazuri cu o presiune mai mică de 10 mm/Hg, un procent de 39 % dintre pacienții diagnosticați cu BRGE înregistrând valori presionale între 6-10 mm/Hg.

Dintre cei 64 de pacienți cu ph-metrie pe 24 de ore anormală, 26 % au afectată o singură componentă a SEI, 18 % au două, iar 11 % prezintă disfuncție completă a SEI.

Mediana lungimii totale a SEI în funcție de cele trei categorii de pacienți, demonstrează că în cazul pacienților cu reflux patologic, există o diferență semnificativă, față de pacienții fără reflux, în sensul înregistrării unei valori mai mici a lungimii totale.

Mediana lungimii abdominale esofagiene atrage atenția asupra importanței acestui segment în menținerea funcției de barieră antireflux în contextul în care o dimensiune mai mică de 1 cm a fost corelată cu prezența simptomatologiei la pacienții cu “esofag hipersensibil.”

În cazul pacienților cu reflux patologic confirmat prin ph-metrie pe 24 de ore, s-a constatat o diferență semnificativă față de restul pacienților, presiunea mediană înregistrată la acest lot fiind mai mică.

Tulburările de motilitate se asociază și ele cu refluxul acid patologic în aproape 22 % din cazuri, cu predominanța afectării atât a amplitudinii cât și a peristalticii (14 % vs 6 % amplitudine vs 2 % peristaltică).

La cei cu tulburări de motilitate cea mai afectată este categoria 51- 60. Datele privind afectarea motilității esofagiene trasează o imagine importantă a bolii de reflux – 23% dintre cei cu ph-metrie pe 24 de ore normală prezentând tulburări (mai frecvent în categoria 31-40, 51-60, 61-70, sexul feminin).

În lotul celor fără reflux patologic dar totuși cu o corelație între simptome și reflux (Symptom Index > 50 % ) un procent de 2 % asociază și tulburări de amplitudine sau peristaltică.

Nu s-a putut stabili o corelație între durata refluxului patologic și afectarea motilității esofagiene.

Având în vedere că în lotul analizat 89 % dintre pacienții cu boală de reflux confirmat și tulburări de motilitate esofagiană asociază și o scădere a presiunii la nivelul SEI, putem deduce influența amplitudinii și peristalticii în afectarea dinamicii SEI.

La pacienții cu “hipersensibilitate de reflux” se pare că cea mai afectată componentă a sistemului antireflux rămâne presiunea SEI, aceasta fiind scăzută la 60 % dintre persoanele fără reflux patologic dar cu un Symptom Index > 50 %.

### **Forța asociației între factorul de risc și simptomatologie, specificitate și sensibilitate**

Forța asociației între factorul de risc și simptomatologie a fost testată prin calcularea riscului relativ în cazul de față valoarea acestuia fiind de 11, sugerând că subiecții expuși ph-ului acid ( $\text{pH} < 4$ ) au de 11 ori o probabilitate mai mare ca simptomele să fie corelate cu refluxul patologic comparativ cu cei neexpuși.

Sensibilitatea ph-metriei a fost de 95 % și specificitatea de 78 %, valoarea predictivă pozitivă a fost de 95 % iar cea negativă de 89 %. Rezultatul obținut corelat cu o valoare predictivă negativă de 89 % sugerează posibilitatea ca pentru un procent de 11% dintre pacienți să nu se poată exclude cu certitudine diagnosticul de boală de reflux

### **Concluzii**

Boala de reflux este una din cele mai frecvente patologii la ora actuală, diagnosticul corect și tratamentul adecvat având atât implicații medicale, prin creșterea calității vieții pacienților și prevenirea complicațiilor, cât și sociale și economice.

Acest lucru a dus, în ultima perioadă de timp, la asocierea sub “umbrela” BRGE, a unei lungi liste de semne și simptome, de multe ori fără o evidență demonstrată a bolii de reflux, fapt care s-a tradus printr-o falsă diagnosticare și, implicit, tratare.

Studiul de față printr-o abordare retrospectivă, a urmărit să răspundă la două întrebări cheie privind patologia de reflux: care este rolul ph-metriei pe 24 de ore și a manometriei esofagiene în diagnosticul bolii de reflux și în ce măsură cele două metode au reușit să stabilească diagnosticul de BRGE în lotul pacienților endoscopic negativi, scurtând astfel timpul necesar diagnosticării și tratării.

Am plecat de la un lot de 234 de pacienți cu simptomatologie de reflux, ulterior în 63 de cazuri endoscopia digestivă superioară fiind suficientă pentru diagnosticarea BRGE, aceasta din urmă decelând prezența leziunilor de esofagită.

Pentru ceilalți 171 de pacienți (58% femei), fără modificări endoscopice, au fost necesare investigații suplimentare, de tipul pH metriei esofagiene pe 24 ore și a manometriei esofagiene, pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului.

Analizând lotul final (n=171), am constatat că mai puțin de jumătate dintre pacienți (37%) au prezentat reflux acid patologic la nivel esofagian (definind refluxul acid la un scor DeMeester > 14.7) refluxul afectând mai frecvent sexul feminin, cu vârste între 51 și 60 de ani și într-o proporție mai mică pacienții tineri (12%). Bărbații cu reflux sunt de obicei mai tineri, categoria de vârstă cea mai afectată fiind 41-50 de ani (37%).

La pacienții cu reflux patologic confirmat în urma ph-metriei pe 24 de ore (R+) în 63% din cazuri, manometria esofagiană, a decelat o valoare a presiunii medii a SEI < 10 mm/Hg, 39 % dintre pacienți având valori între 6-10 mm/Hg.

S-a constatat, de asemenea, că cei cu reflux patologic înregistrează o valoare mai mică a lungimii totale (LT) comparativ cu celelalte două loturi de pacienți. De aceea, la acest tip de pacienți, intervenția chirurgicală rămâne soluția optimă care, prin disecția și mobilizarea esofagului distal, ar permite influențarea acestei componente a barierei antireflux.

În ceea ce privește lungimea segmentului abdominal esofagian (LA) (5 % dintre pacienți), se pare că pacienții fără reflux patologic, dar simptomatici, cu un SI  $\geq$  50 %, altfel spus pacienții cu “hipersensibilitate esofagiană” înregistrează dimensiuni mai reduse.

De obicei, această categorie de pacienți este refractară la terapia antiacida, deci și în acest caz ar trebui luată în considerare intervenția chirurgicală sau endoscopică.

Tot la pacienții cu reflux confirmat (R+) atât lungimea totală (LT) cât și presiunea medie (P) au prezentat valori mai mici comparativ cu lotul pacienților fără reflux patologic (R-).

Din totalul celor 64 de pacienți cu reflux pozitiv (R+), 26 % au afectată o singură componentă a SEI, 18 % două și în 11 % trei.

Odată cu identificarea anomaliilor de motilitate esofagiană la pacienții fără modificări endoscopice vizibile la EDS, cu scor De Meester  $\leq$  14,7, cercetarea noastră susține teoria dezvoltată și de alte studii de profil, potrivit căreia nu se poate stabili o relație de cauzalitate între tulburările de motilitate și injuria mucosală sau între acestea și durata maximă a episodului de reflux.

Referitor la simptomatologie, element cheie în prezentarea pacientului la medicul specialist, 92 % dintre pacienți au manifestat simptome în cursul investigației, episoadele simptomatice fiind mai frecvente la femei (971 vs 755 la bărbați) doar 24 % fiind corelate cu episoadele de reflux (față de 41 % la sexul masculin).

Un procent de 5 % dintre pacienții cu reflux confirmat au fost asimptomatici pe parcursul celor 24 de ore de investigație . Aceștia sunt predominant femei, cu vârste cuprinse între 51 și 60 de ani, prezentând presiuni medii mai mici decât normal ( $< 10$  mm/Hg).

În lotul pacienților fără reflux patologic (R-), dar simptomatici, predomină sexul feminin (91%), cu vârste între 51-60 ani.

Un procent de 18 % (n=17) dintre cei fără reflux patologic, simptomatici dar la care s-a decelat o corelație simptom/reflux pozitivă, prin calcularea unui  $SI \geq 50$  %,  $SAP > 95$ % au fost încadrați, potrivit Consensului de la Lyon, în categoria celor cu “hipersensibilitate esofagiană” (R+S+ și  $SI \geq 50$  %). Ca și în cazul celorlalte două loturi, predomină sexul feminin (53 %), cu mențiunea că pacienții hipersensibili sunt mai tineri (31-40 ani – 24 %), 60 % dintre aceștia prezentând un sfincter hipoton.

28 dintre pacienții fără reflux patologic au un  $SI < 50$  % și un  $SAP < 95$ , o vârstă medie de 47 de ani, aceștia fiind încadrați în categoria celor cu “pirozis funcțional” .

Restul de 51 de pacienți (53%) la care nu s-a putut pune în evidență refluxul patologic, cu Symptom Index negativ ( $SI \leq 50$  %), dar totuși simptomatici, ar trebui supuși unor metode de diagnostic suplimentare de tipul capsulei Bravo sau ph-metriei cu impedanță, aceasta din urmă având avantajul de a măsura toate tipurile refluatului (lichid, gazos, mixt) indiferent de valoarea ph-ului.

Prin utilizarea celor două metode am reușit să realizăm o imagine de ansamblu a patologiei de reflux, atât în ceea ce privește distribuția pe sexe și grupe de vârstă, patternul de reflux, caracteristicile refluxului, fenotip de reflux, simptomatologie cât și a indicației terapeutice, reușind să creștem rata de diagnosticare a pacienților endoscopic negativi cu boală de reflux la 38 %.

Am calculat, de asemenea, forța asocierii între factorul de risc ( $ph \leq 4$ ) și simptomatologie, sensibilitatea și specificitatea metodei de diagnostic.

Procentul valorii predictive negative sugerează o probabilitate de 11% ca pacienții care au obținut rezultate negative la ph-metria pe 24 de ore să fie “falși negativi”. Altfel spus, ph-metria pe 24 de ore are capacitatea de a-i identifica pe cei cu reflux acid patologic, însă lasă în urmă o categorie despre care nu se poate spune cu certitudine că nu are boală de reflux. Având în vedere complicațiile refluxului gastro-esofagian cronic, ph-metria pe 24 de ore ar trebui completată, în aceste cazuri, și cu alte tehnici.

Mai mult, rezultatele “fals negative” obținute la ph-metria pe 24 de ore ar putea fi explicate printr-o slabă toleranță a cateterului transnazal (prin discomfortul pe care îl produce

poate influența comportamentul alimentar sau activitatea fizică, factori trigger importanți în declanșarea simptomatologiei) sau prin variațiile fiziologice ale timpului de expunere acidă.

De asemenea, lipsa simptomatologiei pe parcursul celor 24 de ore sau simptomele reduse pot duce la imposibilitatea de a evalua Symptom Index.

Aceste limitări pot fi în mod particular relevante pentru cei cu NERD, pacienți care de cele mai multe ori au expunere normală la acid conform ph-metriei pe 24 de ore.

Consensul de la Lyon sugerează ph-metria cu impedanță ca fiind gold standard în diagnosticarea și caracterizarea refluxului, dar metoda este una scumpă, puțin accesibilă, iar interpretarea rezultatelor necesită mult timp.

O altă opțiune ar fi prelungirea ph-metriei la 48 chiar 96 de ore printr-o monitorizare wireless cu capsula Bravo, această tehnică fiind descrisă ca utilă și reproductibilă mai ales în cazul celor care nu tolerează cateterul de ph introdus transnazal sau în cazurile înalt sugestive de a fi BRGE dar cu ph-metria pe 24 de ore negativă.

Aceste tehnici de diagnostic rămân totuși rezervate cazurilor cu ph-metrie pe 24 de ore negativă, simptomatologie prezentă dar fără o asociere între simptom și reflux tradusă printr-un Syntom Index  $\geq 50$  % și SAP  $\geq 95$  % (conform Consensului de la Lyon) sau în cazurile asimptomaticilor, dat fiind faptul că ambele teste sunt costisitoare din punct de vedere financiar.

## **Limite**

Cercetarea noastră prezintă și o serie de limitări, una dintre cele mai importante fiind numărul celor incluși în studiu, un număr mai mare de pacienți fiind capabil de a contura o imagine mai în detaliu a patologiei de reflux.

De asemenea, nu au fost utilizate date din foile de observație, legate de mediul de proveniență, IMC (greutate), antecedente personale patologice și comportamente de viață, elemente care ar putea să explice o serie de modificări decelate în cursul investigațiilor noastre. Nu trebuie uitate nici problemele legate de discomfortul tehnicii folosite, în cursul ph-metriei pacientul fiind tentat să adopte un stil de viață sedentar ceea ce conduce, prin reducerea activităților trigger ale refluxului, la o diagnosticare mai dificilă.

Mai mult, înregistrarea depinde în mod direct de promptitudinea individului de a acționa butoanele specifice aparatului dar și de percepția subiectivă, iar imposibilitatea înregistrării în valoare absolută a unui pH mai mic de 4 limitează rezultatele obținute.

## Bibliografie selectivă

1. Kahrilas P., *GERD Pathogenesis. Pathophysiology and clinical manifestation* in Cleveland Clinical Journal of Medicine, Vol.70 (5); 2003:S4-19.
2. Yamasachi T., Hemond C., *The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger?* In *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct; 24(4): 559–569.
3. Chirilă I., Morariu I., *The Role of Diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia* in Turk J Gastroenterol. 2016 Jan;27(1):73-80.
4. OECD, *România. Profilul Sănătății în 2017. State of Health in the UE.* ([https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp\\_romania\\_english.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_romania_english.pdf)).
5. CNAS, *Top 10 medicamente eliberate prin farmaciile cu circuit deschis , pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate în Trimestrul III, 2018.*  
  
(<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/TOP%2010%20DCI%20T3%202018%20CD.pdf>).
6. Chiou E., Rosen R., et al., *Diagnosis of supraesophageal gastric reflux: correlation of oropharyngeal ph with esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux* in Neurogastroenterology Motil, 2011;23:717-732.
7. Lupu V., Ignat A, et al., *Correlation between the different ph-metry scores in gastroesophageal reflux disease in children* in Medicine, 2016, 95:26.
8. Ward BW., Wu WC., et. All., *Ambulatory 24-hour esophageal ph monitoring. Technology searching for a clinical application* in Journal of Clinical Gastroenterology 1986; 8 (1):59-67.

9. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2;10(1):5814.
10. Smout A.j. Endoscopy – Negative acid reflux disease in *Aliment Pharmacol Ther.*1997;11 (2):81-85.
11. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* 2002 Dec;51(6):885-92.
12. Ouatu-Lascar R., Lin O., Fitzgerald R., Triadafilopoulos G., Upright versus supine reflux in gastroesophageal reflux disease in *Volume16, Issue11, November 2001,PP.* 1184-1190
13. Xiao Y, Read A, Nicodème F, Roman S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. The effect of a sitting vs supine posture on normative esophageal pressure topography metrics and Chicago Classification diagnosis of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Oct;24(10):e509-16.
14. Ciriza-de-Los-Ríos C, Canga-Rodríguez-Valcárcel F, Lora-Pablos D, De-La-Cruz-Bértolo J, Castel-de-Lucas I, Castellano-Tortajada G. How the Body Position Can Influence High-resolution Manometry Results in the Study of Esophageal Dysphagia and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jul 30;21(3):370-9.
15. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Dec;18(11-12):1091-8.
16. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus, *Gut* 2018;67:1351-1362.

