

El reflujo faringolaríngeo en la Esfera O.R.L.

*Marta Faubel Serra**

Académico Correspondiente de la R. Acad. Med. Comunitat Valenciana

El interés por el tema comenzó en el año 1987 cuando yo era R4 de ORL del Hospital Dr. Peset y me encargaba del área de Oncología, comencé con la investigación sobre la producción de la voz en los pacientes laringectomizados formando dos subgrupos unos que tenían voz erigimofónica y otros portadores de voz fístula traqueo esofágica. En estos dos subgrupos estudiaba la presión en el esfínter esofágico superior y la calidad de la voz que alcanzan. En aquel grupo de pacientes realizaba manometrías esofágicas, videofluoroscopia de la deglución y estroboscopia del segmento faringoesofágico.

De este estudio ya se vio que aquellos pacientes que tenían una hernia de hiato o mostraban reflujo, mostraban una presión más elevada en el segmento faríngeo superior que los que no presentaban esta patología y como consecuencia más dificultades para producir voz tanto erigimofónica como mediante prótesis fonatoria. Aquí ya comienza aparecer el reflujo esofágico como productor de patología en O.R.L.

Posteriormente vuelve a parecer en pacientes remitidos para estudio por disfonía por posible lesión oncológica que mejoraban de su clínica y lesiones con Omeprazol.

Desde entonces empecé a indagar y a fijarme en la clínica y las lesiones que se atribuían al reflujo de forma indirecta (Belafsky), y aplicar como tratamiento los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP), pero ello también trajo un poco la incomprensión de los pacientes que al ser diagnosticados de un reflujo faringolaríngeo. No entendían como su estomago les producía esas faringitis crónicas esos cambios e voz, pues la mayoría no tenían ninguna sintomatología relacionada con el reflujo. y se lo explicaba, me decían: “pero si yo tengo un estomago a prueba de bomba, me gustan los ajos y las guindillas”, o me llamaba el paciente diciéndome ; “ Que el farmacéutico me ha dicho que este medicamento es para el estomago y yo lo que tengo esta en la garganta”. Pero peor era cuando un niño con un otitis serosa rebelde al tratamiento y con signos indirectos de reflujo en la laringoscopia, tenía que decirle a la madre que le retirara la leche, como medida dietética y que encima le diera un inhibidor de la bomba de protones que en aquellos momentos no estaban en el mercado y lo tenían que hacer como fórmula magistral y entonces empezaba a explicarles el proceso por el cual se producen estas lesiones, sin tener en mis manos un método diagnóstico sencillo que pudiera hacerles ver que lo que decía era cierto. Porque los pacientes, en la actualidad, con la facilidad de

acceso a los medios de información como el internet quieren que les demuestres con pruebas, sobre todo de imagen, que aquello que ellos sufren es cierto y muchas veces esto no es posible, porque no hay enfermedades sino enfermos. De aquí el gran consumo de recursos diagnósticos, no siempre al alcance de todos los hospitales. Menos mal que *esta patología se hizo popular tras publicarse en The Times, en junio de 1993, las dificultades que presentaba Bill Clinton, durante la campaña presidencial, con frecuentes laringitis que curaban con Omeprazol.*

Por ello en la actualidad en el Servicio de ORL del Hospital de la Plana estamos realizando una tesis con un método nuevo de diagnóstico para el diagnóstico del Reflujo Faringolaríngeo (RFL).

CONCEPTO

El término reflujo viene del griego y significa flujo de “vuelta” o “de regreso”. El Reflujo Gastro-Esofágico (RGE) un hecho fisiológico que consiste en el paso de contenido gástrico hacia el esófago, sin náuseas ni vómitos. Es muy frecuente en los tres primeros meses de vida, siendo fisiológico por la inmadurez del esfínter esofágico inferior (EEI). El Recién Nacido presenta regurgitaciones tras las comidas y de forma postural, sin significado patológico. La mayoría (60 %) de ellos suelen experimentar una mejoría en el primer año de vida, coincidiendo un poco con el paso de una dieta líquida a una sólida, quedando solo un 8% que los tendrán hasta los 4 años de edad. Solo un 5 % desarrollan secuelas como la neumonía por aspiración, crisis de laringotraqueitis, la muerte por desnutrición o la muerte súbita.

En los adultos sanos y sin clínica tiene lugar un reflujo posprandial por insuficiencia intermitente del EEI, que puede considerarse fisiológico y no produce daño a la mucosa del esófago, pero cuando son más frecuentes (40-50 episodios/día) y produce daño tisular en la mucosa, puede dar lugar a sintomatología de pirosis, regurgitación y dolor retroesternal que se denomina Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (**ERGE**).

La ERGE está directamente relacionado con la intensidad, frecuencia, duración y agresividad del contenido refluido y con la resistencia de la mucosa esofágica

Se considera que la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) afectan al 20 - 40 % de la población adulta en los países occidentales (Spechler. S.J.). La mayoría de estos pacientes consumen medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) por lo que el impacto socio económico es elevado y tiene un elevado impacto

negativo en la calidad de vida, ya que la persistencia de los síntomas afecta frecuentemente el desempeño de sus actividades laborales y sociales (halitosis)

La clínica que presentan puede no ser lo suficientemente importante como para requerir atención médica (6-8 personas de cada 10 con síntomas de ERGE nunca consultan al médico). Otras veces no presentan los síntomas típicos y se manifiestan como síntomas extraesofágicos o síntomas atípicos que afectan a las vías aéreas y a la boca, como la tos, la disfonía, sensación de globo, el carraspeo, la otitis media serosa o la sinusitis, asma, fibrosis idiopática, alteraciones de la dentina que dan lugar a erosiones dentales y otros síntomas.

A esta enfermedad se le ha denominado *reflujo atípico, reflujo extraesofágico, reflujo laríngeo. Reflujo faringoesofágico, Reflujo gastrofaringeo, laringitis por reflujo.*

El Reflujo faringolaríngeo (RFL) cursa con una constelación de síntomas no específicos que también pueden aparecer en otras patologías favorecidas por la alergia, los irritantes tóxicos, el tabaco y el alcohol, estos dos últimos favorecen la apertura del Esfínter esofágico inferior, favoreciendo también el reflujo gastroesofágico.

Se considera que RFL puede ser tanto un factor agravante como desencadenante de múltiples patologías de las vías aéreas, recidivantes o crónicas como luego veremos y una de sus características es su carácter intermitente, se produce durante el día y con escasa respuesta a los tratamientos convencionales, siendo difícil de diagnosticar.

Por ello cuando exista una otitis serosa, sinusitis , disfonía o tos, rebelde al tratamiento convencional, tendremos que pensar que el reflujo faringolaríngeo puede estar involucrado..

Por tanto estamos antes una enfermedad multiorgánica que afecta tanto a digestólogos, como a ORL, neumólogos, pediatras y dentistas,

HISTORIA

El reflujo faringolaríngeo (RFL), se considero al principio, antes de los estudios con pHmetría con impedancia intraluminal (pHIEI) ambulatoria de 24 horas (técnica que permite evaluar las características físicas del reflujo, ácido, no ácido, gas, liquido, mixto y permite conocer un poco más el papel del reflujo no ácido sobre la vía aérea), como parte de la Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico,(RGE).

El Reflujo faringolaríngeo (RFL) afecta a un 10% de los pacientes que acuden a una consulta de ORL y al 50 % de los pacientes con disfonía de tipo funcional, pero la no existencia de pruebas diagnósticas de referencia hace que sea difícil de estimar en la población. Entre un 20-40 % de los que tienen reflujo faringolaríngeo presentan síntomas digestivos clásicos.

Coffin en 1903, fue de los primeros autores que asocia el RGE con los trastornos de la laringe y relaciono los eructos de gases desde el estomago, unido a una importante acidez de éste, eran los responsables de los síntomas de catarro en los lactantes ,señalando que pasaban desapercibidos por la ausencia de síntomas gastrointestinales.

En 1962 Kenedy describió la presencia de manifestaciones respiratorias en pacientes con Reflujo Gastroesofágico sin los síntomas digestivos habituales de pirosis, dolor retroesternal.

En 1968, Cherry y Margulies asociaron el RFL con la aparición de úlceras de contacto y granulomas en la laringe.

En 1987 Wiener. Corroboró a través de la medición del pH faríngeo y esofágico, la existencia de ácido en la faringe de pacientes con el diagnóstico de reflujo faringolaríngeo. Posteriormente **Jamen Koufman en 1988**, mediante un estudio en 899 pacientes de ellos presentaban en un 87 % carraspeo, en contraposición con los que presentaban un reflujo gastroesofágico (RGE), que si presentaban pirosis en un 83 % de los casos y solo un 3% carraspeo. Aquí se separan dos patologías que comparten el mismo punto de partida, con sintomatología diferente y con difícil diagnóstico ***pues los reflujos que llegan a la vía aérea superior son de tipo gaseoso o con un pH alrededor de 4 o superior por lo que muchas veces pasan desapercibidos.***

Diferencia entre RFL – RGE

	RFL	RGE
1) Comportamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Principalmente de pie - Periodos cortos de exposición poco ácida 	<ul style="list-style-type: none"> - Principalmente en decúbito supino - Periodos más prolongados de exposición ácida
2) Fisiopatología	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción del EES - Motilidad esofágica normal 	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción de EEI - Alt. De la motilidad esofágica
3) Manifestaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas faríngeos, laríngeos, óticos (con pocos síntomas esofágicos) - Puede no tener relación con pH - metría 	<ul style="list-style-type: none"> - Principalmente esofágicos - Se correlaciona con pH – metría
4) Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Menor predicción sobre respuesta terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta satisfactoria al tto

Belafsky(2001), el mismo desarrolló una escala de ocho apartados fundamentados en la laringoscopia, RFS (Reflux Finding Store) , para intentar documentar la gravedad de las lesiones laríngeas asociadas al RFL. La puntuación máxima es de 26 y concluyo que existen 95% de certeza de que los pacientes con resultado de 7 o más tendrán reflujo faringolaríngeo.

En el 2002, elaboró un índice de síntomas de reflujo, que se conoce como el RSI, (Reflux Sympton Index) que es el único instrumento validado que mide los síntomas en este tipo de pacientes. Es un sistema de puntuación que utiliza nueve síntomas sugestivos de RFL. Cada uno de estos síntomas es puntuado de 0 a 5 según la intensidad percibida por el paciente, con una puntuación máxima de 45. Los autores indican que una puntuación igual a superior a 13 es indicativo de RFL.

FISIOPATOLOGIA

Vamos a ver ahora porque se produce el reflujo . En la fisiopatología del reflujo intervienen *múltiples factores* como:

1.- Las características anatómicas del desarrollo

2.- Incompetencia de los esfínteres esofágicos superior e inferior, las relajaciones de EEI independientes de la deglución, llamadas relajaciones transitorias, constituyen el factor más importante en la fisiopatología de RGE

3.- El aclaramiento gastroesofágico

4.-La composición del material refluído, no solamente ácido o líquido, sino también no ácido o gaseoso con la presencia añadida de pepsina y sales biliares

5.- El daño que causa el material refluído sobre el delicado epitelio respiratorio no preparada para hacer frente a las agresiones ácidas . El contacto directo del material regurgitado y la microaspiración del reflujo esófago-faríngeo que produce una lesión directa de la faringe y laringe

1.- Desarrollo anatómico;

Los humanos somos propensos al reflujo y a la aspiración porque tenemos un desarrollo evolutivo particular. Somos los únicos mamíferos genuinamente bípedos. En todos los demás vertebrados existe un ángulo recto entre el esófago que se encuentra situado a lo largo de la parte posterior del tórax y atraviesa el diafragma, y el estómago que esta en posición vertical. Esta anatomía minimiza cualquier tendencia al reflujo durante la apertura del esfínter esofágico inferior (EEI). *Por el contrario el esófago del humano desciende directamente hacia el estómago, pasando desde la zona de baja presión en el tórax a una zona de alta presión en la cavidad abdominal. Aquí la apertura del esfínter esofágico inferior (EEI), como por ejemplo en la fonación, tos, predispone inmediatamente a episodios de reflujo.*

La segunda consecuencia importante de nuestra evolución es la facultad del habla, que se produce gracias al descenso de la laringe durante la infancia temprana . Esto interrumpe el mecanismo esfínteriano laríngeo al alejar el paladar blando de los cartílagos aritenoides y de la epiglotis. Esta anatomía es particularmente ineficaz a la hora de prevenir la aspiración de reflujo

Vamos a ver un poco la anatomía de la zona para poder ver de forma clara el mecanismo del reflujo y como se produce

La faringe también conocida como garganta, en un tubo muscular de unos 13 cm único en forma de cilindro ensanchado o de embudo abierto hacia delante que conduce el aire a la laringe y el alimento al esófago. Su función principal es la respiratoria

Se encuentra en la parte anterior del cuello, por encima de la laringe, la tráquea y el esófago. Detrás de la boca (el paladar blando) y por debajo de la cavidad nasal. Se extiende de la base del cráneo al borde inferior del cartílago cricoides, frente a la sexta vértebra cervical, se relaciona hacia arriba con el cuerpo del esfenoides y la porción basilar del occipital y hacia abajo se une con el esófago.

Su función es:

- Unir las vías aéreas superiores con la tráquea por medio de la laringe y conectar con la boca del esófago mediante el esfínter esofágico superior
- Impedir que el alimento se vaya por las vías respiratorias mediante el cierre de la epiglotis.

Está formada por una parte superior (nasofaringe o rinofaringe), una parte media (orofaringe o bucofaringe) y una parte inferior (hipofaringe o laringofaringe). La faringe está revestida por una membrana mucosa compuesta por células que producen moco y tienen cilios que atrapan las partículas extrañas. Y constituida básicamente por músculos (constrictores: superior, medio e inferior; y elevadores: estilofaríngeo y faringopalatino)

La respuesta motora orofaríngea (antes denominada reflejo deglutorio) incluye tres grupos de acontecimientos:

- a) la reordenación temporal de las estructuras orofaríngeas, desde la configuración de vía respiratoria en reposo hasta una disposición de vía digestiva durante la deglución
- b) la transferencia del bolo alimenticio desde la boca hasta el esófago
- c) La posterior recuperación de la configuración respiratoria

La adaptación orofaríngea durante la deglución está mediada por la apertura y cierre de cuatro importantes válvulas:

- 1.- Sello entre el paladar blando y la lengua (sello glosopalatino)
- 2.- Cierre de la nasofaringe mediante el ascenso del paladar blando (sello velofaríngeo)
- 3.- Cierre del vestíbulo faríngeo, mediante el descenso de la epiglotis
- 4.- La apertura del EES.

El funcionamiento y la coordinación de estas válvulas dura 1.120 msegundos.

La transferencia del bolo de la boca y la faringe al esófago está principalmente causado por la propulsión de la lengua contra el paladar duro, lo que proporciona la fuerza necesaria para propulsar el bolo a través del EES con una mínima resistencia. La función de los músculos constrictores faríngeos es el aclaración faríngeo y la limpieza de los residuos del bolo que quedan adheridos a las paredes de la hipofaringe y los senos piriformes

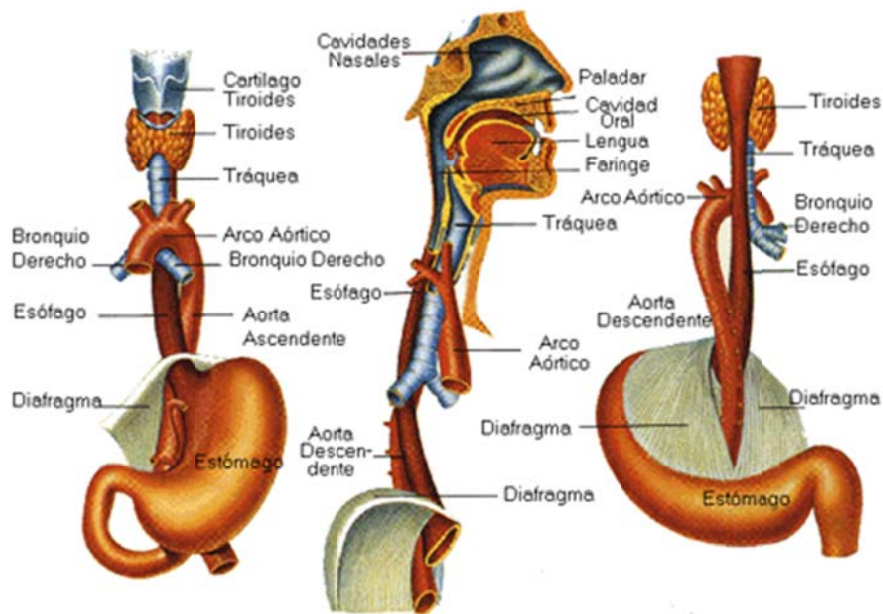
Los cuatro mecanismos principales que facilitan el apertura de EES son :

- a) La interrupción del tono vagal sobre el músculo cricofaríngeo
- b) La tracción sobre la cara anterior del esfínter causada por la contracción de la musculatura que se inserta en el hueso hioides
- c) La pulsión sobre el esfínter ejercida por la energía cinética del bolo causada a su vez por la contracción lingual
- d) La distensibilidad del esfínter que permite su relajación completa.

La laringe es una cámara hueca formada por un esqueleto cartilaginoso, unido por tejido fibroso y ligamentos con una serie de músculos, casi todos simétricos, vinculados a la fonación, respiración y la protección de la vía aérea. Es fácil de observar externamente, ya que es la llamada *manzana, nuez o bocado de Adán* (el nombre surge del relato del Génesis, según el cual al comer Adán de la manzana, un pedazo se le quedó atascado en la garganta). Sube en la espiración y particularmente durante la deglución; para facilitar el cierre de la vía aérea, por el contrario, baja en la inspiración y mucho más en la succión o al bostezar.

En los mamíferos une la porción inferior de la faringe con la tráquea y ocupa una posición frontal o ventral en relación con el esófago, por detrás de la piel y el tejido conectivo de la garganta. La laringe está sujeta por medio de ligamentos al hueso hioides, situado en la base de la lengua.

El esófago es un conducto musculoso de unos 20 cm, este se encuentra directamente hacia abajo, desde la faringe al estómago. La contracción de los músculos de la pared de la faringe y la presencia del bolo alimenticio en la porción superior del esófago provocan una onda contráctil, única, rítmica y potente de las paredes del esófago llamada onda peristáltica primaria que impulsa el bolo hacia el estómago. Su comunicación con el estómago está regulada por un anillo de músculo liso llamado esfínter, lugar donde se produce la popular hernia diafragmática.



El esófago está formado por 4 partes:

Mucosa: es un epitelio estratificado o de varias capas de células no queratinizado, que recubre la luz del esófago en su parte interna. Este epitelio está renovándose continuamente por la formación de nuevas células de sus capas basales. Para facilitar la propulsión del alimento hacia el estómago. El epitelio está recubierto por una fina capa de moco, formado por las glándulas cardiales y esofágicas.

Capa muscular: tiene una capa interna de células musculares lisas concéntricas y otra capa externa de células musculares longitudinales, que cuando se contraen forman ondas peristálticas que conducen el globo alimenticio al estómago.

Esfínter esofágico superior (EES): este separa la faringe del esófago. Está formado por el músculo cricofaríngeo que lo adhiere al cricoides. Este músculo es un músculo estriado, es decir, voluntario, que inicia la deglución. Su inervación depende del nervio vago y de otras ramas todavía no determinadas.

Esfínter esofágico inferior (EEI): este divide el esófago del estómago. Realmente no es un esfínter anatómico, sino fisiológico, al no existir ninguna estructura de esfínter pero sí poseer una presión elevada cuando se mide en reposo, actúa como válvula antirreflujo. El diafragma actuaría como la capa externa de este esfínter.

Este esfínter, disminuye su tono normalmente elevado, en respuesta a varios estímulos como:

a) La llegada de la onda peristáltica primaria, producida por la deglución y que tiene su origen en el esfínter esofágico superior.

b) La distensión de la luz del esófago cuando pasa el bolo alimenticio que produce las ondas de contracción secundarias (peristalsis secundaria)

c) La distensión gástrica por la diferencia de presión entre el esófago y el estomago

Pero también hay relajaciones de forma espontánea que desencadenan fases de relajación como el período posprandial, que es cuando se origina el reflujo fisiológico.

La presión elevada en reposo se mantiene tanto por contribuciones de nervios como de músculos, mientras que su relajación ocurre en respuesta a factores neurogénicos, pero también puede ser secundaria al daño inducido por el ácido sobre el músculo del EEI

Se consideran factores agravantes de RGE :

- a) La baja presión de reposo del EEI
- b) La presión abdominal elevada
- c) La hernia de hiato.

A su vez, estos factores se ven favorecidos por la obesidad, la acción de la hormonas durante el embarazo, el empleo de ciertos fármacos como los betabloqueantes, nitritos, calcio antagonistas, teofilinas, la cirugía de la zona y el empleo de sonda nasogástrica.

2.- Incompetencia de los esfínteres esofágicos superior e inferior

Los mecanismos en los que se basa la insuficiencia de la barrera antirreflujo son:

- 1.- *El exceso de relajaciones transitorios del tono del EEI (RTTEEI)*
- 2.- *La insuficiencia para mantener la presión a nivel de EEI (hipotonía de EEI),*

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior son el principal factor fisiopatológico involucrado. Se producen como resultado de un reflejo vagovagal, estimulado por la distensión del esófago proximal. Es más común después de las comidas y más si estas tienen un alto contenido en grasa, que enlentece el vaciado gástrico y su

presencia en el. La presencia de una hernia a de hiato, la distensión gástrica (mecanismo por el cual el gas es expulsado del estomago por el eructo), la intubaciones, vomito, la distensión esofágica y la fonación, favorecen la RTEEI .

Hallazgos recientes demuestran que los RTTEEI son el mecanismo principal de eventos de reflujo dístales, pero un EEI hipotónico puede ser más importante en eventos de reflujo proximal.

3.- El aclaramiento gastroesofágico. Es tiempo necesario para que el medio esofágico retorne a un pH neutral tras un episodio de reflujo ácido. Es probablemente el segundo factor más importante.

Postma et al, demostraron que paciente con reflujo aéreo tenían un tiempo de aclaración significativamente mayor que el grupo control.

El aclaramiento gastroesofágico o depuración esofágica en los individuos normales es un proceso de dos pasos:

- A) Depuración del bolo
- B) Neutralización del ácido

Luego de un episodio de reflujo se genera un incremento de la producción de saliva y una deglución que induce peristaltismo primario o puede generarse distensión esofágica que lleva a un peristaltismo secundario, depurando el 90 % o más del bolo del esófago hacia el estomago sin afectar el pH esofágico.. La disminución del peristaltismo esofagico permitira que las sustancias lesivas estén más tiempo en contacto con la mucosa .

Luego de la depuración inicial del bolo se consigue un pH esofágico normal. *Este paso restauración del pH) es el llamado neutralización del ácido, que se produce gracias a la presencia de bicarbonato y de otras proteínas buffer procedentes de la saliva y que se movilizan en el esófago con la peristatismo inducido por la deglución.*

Las dos causas más frecuentes de depuración esofágica prolongada son la alteración del vaciado esofágico y la alteración de la función salival.

La disminución de la función de la saliva da lugar a una disminución de su capacidad neutralizante, ello explica que los eventos de reflujo durante el sueño estén asociados con un tiempo prolongado de depuración.

Los episodios de reflujo disminuyen durante el sueño, pero muchos son los cambios fisiológicos que ocurren durante este favoreciendo la ERGE y que incluyen:

- a) *Aumento de la secreción ácida que puede observarse como rebote ácido nocturno en paciente con ERGE que están recibiendo IBP*
- b) *Marcada disminución de la depuración de ácido con aumento de la migración proximal por la ausencia del efecto gravitacional de la posición supina*
- c) *Disminución de la frecuencia de la degluciones y por tanto de peristaltismo primario*
- d) *Disminución de la producción de saliva*
- e) *Disminución de la percepción de pirosis*
- f) *Cambios en la actividad eléctrica gástrica que predisponen a disminución en el vaciado gástrico*

La implicación del ESFINTER ESOFAGICO SUPERIOR es controvertida.

La relajación del esfínter esofágico superior (EES) se produce como respuesta a la distensión y se contrae con contenidos líquidos. Hay estudios que demuestran que la respuesta contráctil de EES aumentaría a pH <4 . Actualmente lo que está demostrado es que una rápida dilatación con balón del esófago produce la apertura del EES

4.- La composición del reflujo a vía aérea.

El reflujo puede ser líquido, gaseoso o mixto, ácido o no ácido.

La naturaleza del reflujo es líquida en el 51 % de los casos y en el 49 % restante mezclada con gas.

El reflujo líquido alcanza el esófago proximal y medio en el 69 % de los casos, mientras que el reflujo gaseoso lo alcanza en el 92 % de los casos. Más de la mitad de los eventos de reflujo no son detectados mediante estudios de pH , por su forma gaseosa .

Se considera que solo el 54 % de pacientes con sospecha de reflujo laringe-faríngeo tienen exposición esofágica anormal al ácido cuando se realiza una pH-metría ambulatoria de 24 horas

Con la aparición de la pHmetría con impedancia eléctrica intraluminal (PHIEI), técnica que permite evaluar las características físicas del reflujo (ácido . no ácido, gas, líquido, mixto) . Mainie, demostró que el 42 % de pacientes con síntomas típicos de ERGE a pesar de tratamiento tuvieron síntomas asociados de reflujo no ácido y en los que tenían síntomas atípicos este fenómeno se observó en un 22% y demostraron que ***la mayoría de los episodios de reflujo que alcanzan el sensor localizado a 1 cm. de la faringe son no-ácidos, y que el volumen de los reflujo no ácidos es mayor que los no ácidos.***

Kawamura et al, también demostraron que ***los episodios de reflujo gaseoso pobres en ácido aparentemente son más comunes en pacientes con dispepsia y laringitis por reflujo en comparación con los pacientes con ERGE y controles.***

Con estos nuevos descubrimientos aparece un **nuevo concepto, el Reflujo esófago-faríngeo (REF)**. Este término, descrito por Belafsky y col, mediante viodfluoroscopia, se refieren a la **regurgitación del contenido procedente del esófago proximal (que no ha entrado en el estomago por tanto no se ha mezclado con ácido) en la laringofaringe como consecuencia de un aclaración esofágico anormal. Al no ser un regurgitado ácido no serian efectivos los IBPs.**

Se presume entonces que existe una **dismotilidad esofágica a nivel de la zona de transición que favorece el estasis de alimento o saliva que refluyen condicionando los síntomas laríngeos típicos, favoreciendo que el material este más tiempo en contacto con la mucosa.** En estos casos, el uso de medicamentos procinéticos que favorezcan el aclaración esofágico es indispensable.

5.- Sensibilidad del epitelio

El epitelio laríngeo tiene una mayor sensibilidad que el epitelio esofágico al reflujo gastroesofagico, pues carece de los mecanismos de defensa antirreflujo del esófago:

- a) producción de bicarbonato por acción de la anhidrasa carbónica I o IV.
- b) función motriz que aumenta el aclaramiento de los ácidos.,
- c) la secreción salivar que actúa como tampón.

Estudios recientes sugieren que **el tejido laríngeo estaría protegido de la acción del ácido, a través de la regulación del pH local, mediante la acción de la anhidrasa carbónica III , ubicada en la laringe posterior. Su acción se llevaría a cabo mediante la hidratación del dióxido de carbono, desviando la reacción hacia la producción de bicarbonato. Esta enzima estaría expresada en menor frecuencia, en los pacientes con RGE, que en la población normal, llegando incluso a estar ausente hasta en el 64 % de las biopsias practicadas.**

El valor exacto del pH tóxico para el tercio inferior del esófago es de 4, a nivel faríngeo continua siendo motivo de especulaciones considerándose en la actualidad un pH entre 5-6 . Solo bastan tres episodios de RFL con un pH inferior a 4 a la semana, para producir daño, a diferencia de RGE que requiere del orden de 50 episodios/día para producir lesión. (Vavricka SR) .

En la practica es difícil de determinar si los síntomas son el resultado de la exposición a un solo agente o a varios, ya que lo que refluye del estomago al esófago es una mezcla de contenido gástrico y las secreciones duodenales. Además **para que se irrite la laringe no se necesitan grandes cantidades de reflujo ácido o que el reflujo sea continuo, especialmente si existen otros cofactores irritantes como el**

tabaquismo o el consumo de alcohol crónico, que por otra parte relajan el esfínter esofágico inferior, el abuso vocal, etc. (Walters). El ácido es más lesivo a nivel de las cuerdas vocales.

El ácido clorhídrico y la pepsina son los agentes gástricos más importantes que predisponen al desarrollo de síntomas esofágicos y lesiones mucosas. Separar el papel de la pepsina del ácido es difícil, pues el pH óptimo para la actividad enzimática de la pepsina es < 3 . La pepsina solo se activa a pH bajos.

El ácido y la pepsina juntos son más dañinos junto que por separado y la presencia de sales biliares incrementa aun más la acción de los dos.

. Estudios en animales han demostrado que el ácido y la pepsina causan inflamación, irritación y ulceración de las estructuras laríngeas.(Kouffman- Little)

El mecanismo de lesión mucosa del esófago por la pepsina y la tripsina está relacionado con las propiedades proteolíticas de estas enzimas. Cada una de estas enzimas causa el mayor daño a un pH diferente, pH de 2-3 para la pepsina y pH 5-8 para la tripsina..

La pepsina tiene una toxicidad propia a nivel faringoesofágico pues podría lesionar y franquear el moco protector del epitelio respiratorio y al ser captada por las células del epitelio ejercer su efecto citolítico, alterando los reguladores de crecimiento del epitelio y modificando:

1.- *La expresión de las proteínas de estrés SEP 70 .*

2.- *Disminuyendo la concentración de la isoenzima III de la anhidrasa carbónica, que es la encargada de mantener el balance de pH , catalizando la conversión de dióxido de carbono y agua en bicarbonato e iones hidrogeno (lo que altera las defensas antiácidas)*

3.- *Alterando la E- caderina que interviene en la cohesión intercelular epitelial (posible función en el desarrollo del cáncer de faringe-laringe) .*

Ello también podría tener implicaciones importante para el desarrollo de terapias nuevas para el reflujo aéreo, tales como los antagonistas del recepto de la pepsina y/ o los inhibidores de la actividad de la pepsina.

Aunque se asume que el ácido es el agente más nocivo para las estructuras esofágica y laríngeas, existen otras sustancias como la bilis pueden contribuir solo o en combinación con el ácido al daño tisular.

Los ácidos biliares también pueden lesionar la mucosa por su acción detergente y por la capacidad para solubilizar los lípidos de la membrana mucosa y ocasionar lesión intramucosa que da lugar a la desorganización de la estructura de la membrana o interfiere en la función celular (Gotley). Estudios en animales han demostrado que el

ácido y la pepsina causan inflamación, irritación y ulceración de las estructuras laríngeas.(Kouffman- Little)

Oh et al. evaluaron el impacto de la composición del reflujo sobre el daño mucoso y la función esofágica utilizando la monitorización mediante pH-bilitec y encontraron que la exposición mixta a ácido y bilis estaba presente en más de 50 % de los pacientes y estaba asociada con las lesiones mucosas más severas y mayor deterioro de la función esofágica.

Existen tres mecanismos potenciales para la presencia de síntomas extraesofágicos asociados al reflujo:

- 1) La irritación directa de la vía aérea por parte del material refluido***
- 2) Hipersensibilidad de las vías aferentes del reflejo de la tos que parten de la vía aérea, por el ácido refluido***
- 3) El reflejo neuronal esófago-traqueo-bronquial entre el esófago y el tracto aéreo, mediado por el n. vago (Patterson)***
- 4) Predisposición genética.***

1.- Irritación directa del epitelio por parte del material refluido

Cuando las barreras antirreflujo fallan en el epitelio respiratorio de la laringe posterior se produce una disfunción ciliar que provocaría un estasis de moco por pérdida de su función barrido del moco desde el árbol traqueo bronquial, produciendo la acumulación de este. Esta situación produce la sensación de descarga posterior y provoca el carraspeo laríngeo y parestesias posteriores.

Por otro lado el material refluido a la laringe, órgano muy rico en terminaciones sensitivas y cuya función es la de proteger la vía aérea de materiales extraños con activación del reflejo de la tos como protección, provoca tos y laringoespasma, debido a que la sensibilidad de los terminales nerviosos de la laringe se regula a través de la inflamación local. La combinación de todos estos factores es capaz de producir el edema, úlcera por contacto y granulomas, los cuales son los responsables de otros síntomas relacionado con el RFL, como la voz ronca, el globo faríngeo y la odinofagia.

Se produciría también daño por contacto nocivo de la microaspiraciones consecutivas a regurgitaciones de ácido, sobre la mucosa laríngea, faríngea, oído medio, complejo nasosinusal y vía aérea inferior.

Kouffman evidencia que la aplicación tópica experimental de ácido sobre la laringe tres veces por semana puede mostrar daño visible.

TASKER estudio de 54 niños de 2-8 años que iban ser sometidos a miringotomía y busco concentraciones de pepsina por ELISA. 83 % de las efusiones contenían pepsina / pepsinogeno en concentraciones 100 veces superiores a las del suero, lo que sugiere la participación del reflujo en la patogénia de OMS. **(Tasker A)**

Existen otros estudios de doble monitorización de pH durante períodos de larga duración , que han demostrado que algunos pacientes tenían síntomas respiratorios intensos o repetidos, con menor cantidad de ácido en la faringe que en el grupo de control. *Se supone que la clínica dependería no solo de grado de acidez sino del tipo de sustancia en el líquido o gas regurgitado y su reacción variaría de persona a persona.*

2.- Activación del reflejo esófago bronquial- laríngeo; Su punto de partida es el 1/3 inferior del esófago por irritación del mismo que desencadenaría un reflejo mediado por el vago que daría lugar a tos crónica, asma y broncoconstricción.

En la fisiopatología del RGE influye tanto la insuficiencia de la barrera antirreflujo (RTTEEI + Hipotonía) como la disminución de los mecanismos de aclaración esofágico. Pero el reflujo ácido no parece jugar un papel importante en la determinación de la respuesta del esfínter esofágico superior (EES) a los RTTEEI.

El grado de apertura de la unión esófago-gástrica podría ser un factor clave en reflujos con pH < 4, más que la simple relajación del EEI(Bansal A.)

Los síntomas respiratorios asociados a RFL Y RGE pueden estar condicionados por el reflejo aductor esofagolaríngeo y el quimiorreflejo laríngeo. El primero mediado por el vago, se activa con el estímulo de reflujo gástrico sobre los receptores esofágicos y produce laringoespasma, que puede ser seguido por broncoespasma y aumento de las secreciones. El quimiorreflejo laríngeo puede produce apnea central, bradicardia e hipotensión como respuesta al efecto irritativo directo del contenido gástrico sobre la mucosa laríngea.

Patterson et al. mostraron niveles elevados de taquiquinas en el esputo de pacientes con asma y asociados al reflujo ácido y postularon que los nervios sensoriales respiratorios son activados por el acidificación de la mucosa esofágica. Es evidente que el exceso de taquiquinas en el árbol bronquial podría mediar la contracción del músculo liso, la secreción mucosa glandular, la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias en el árbol broquial. (Barnes)

El edema submucoso y el espasmo de la glotis puede producirse por reflejo neurovegetativo.

3.- HIPERSENSIBILIDAD DE LAS VÍAS AFERENTES DEL REFLEJO DE LA TOS QUE PARTEN DE LA VÍA AÉREA, POR EL ÁCIDO REFLUIDO

La laringe actúa como esfínter para proteger la vía aérea, por su gran inervación sensitiva muy sensible a materiales con activación del reflejo de la tos como protección, para evitar las microaspiraciones. Este es el factor quimiorreflejo laríngeo que puede provocar apnea central, bradicardia e hipotensión como respuesta al efecto irritativo directo del contenido gástrico sobre la mucosa laríngea

Aviv, JE demostró que existía un posible déficit sensitivo en los pacientes con reflujo, que los IBP corregirían incrementando la sensibilidad tusígena, fenómeno que estaría relacionado con el reflujo proximal.

Una alteración de la motricidad faringoesofágica está posiblemente presente, acompañada de dificultades en la deglución con estasis salival en la hipofaringe que podría ser la causa de las enfermedades inflamatorias crónicas.

Hay receptores aferentes del vago en el cuerpo del esófago que interconectan con el árbol traqueobronquial dando como resultado una broncoconstricción y la tos.

Se han descubierto numerosos mecanismos reflejos de la supraglotis, que protegen frente a la aspiración del contenido gástrico, por ejemplo cuando eructamos y se produce regurgitación del contenido gástrico, la vía aérea se protege mediante:

Aducción de cuerdas vocales y aritenoides.

Aproximación de los aritenoides cuando se aducen hacia la base de la lengua.

También se observado que cuando el esófago se dilata se produce un cierre de la glotis.

Si instilamos líquidos en la hipofaringe se desencadena un proceso reflejo de deglución, que limpia los restos. Por ultimo esta el reflejo faringoglótico, que consiste en que tras la estimulación de la faringe se produce una aducción de las cuerdas vocales y el cierre glótico.

4.- Predisposición genética.

Existe una evidencia de que la ERG tiene una predisposición genética, existe un locus común conocido como GERD1 en el cromosoma 13q14 en familias con ERG severo, que desarrollarían la enfermedad a edades tempranas, siendo exacerbada por la dieta y los estilos de vida.

MANIFESTACIONES CLINICAS ORL:

La ERGE se presenta con sensación de pirosis y regurgitación como síntomas principales. La Reunión del Grupo de Consenso de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico de Montreal del 2006 reconoció que las manifestaciones de ERGE incluyen síntomas esofágicos y extraesofágicos. Los síntomas extraesofágicos que aparecen en la vía aérea incluyen la disfonía, la tos crónica, la expectoración, la sibilancias, el estridor, la disnea, la sensación de cuerpo extraño, el carraspeo.

La Primera conferencia de consenso Española multidisciplinaria sobre manifestaciones extraesofágicas de la Enfermedad por Reflujo, dice que hasta un 10 % de los pacientes ORL tienen una enfermedad por Reflujo gastroesofágico (ERGE) y las manifestaciones son:

Procesos Pulmonares	Procesos ORL	Procesos Cav. Oral
Asma	Faringitis crónica	Erosiones dentales
Fibrosis Pulmonar	Disfonía	Quemazón bucal
Estridor/ crup	Tos crónica	Ulceras Cav. Oral
Bronquitis crónica	Carraspeo	Perdida de gusto
Bronquiectasias	Laringitis crónica	
EPOC	Sensación de globo	
Neumonía	Ulceras en las cuerdas vocales	
	Granulomas	
	Laringoespasma	
	Estenosis laríngea	
	Estenosis traqueal	
	Cáncer de Laringe	
	S. Sandifer (Tortícolis)	

Las manifestaciones respiratorias más frecuentes relacionados con RFL y RGE son según Koufman JA (2002)

- a) Disfonia en un 72 % crónica o intermitente
- b) Tos 51 %
- c) Sensación de cuerpo extraño (globo faríngeo)- 47 %
- d) Faringodinia o dolor faríngeo
- e) Moco excesivo en la garganta con aclaramiento frecuente (carraspeo)- 42 %
- f) Disfagia 35 %
- g) Goteo postnasal

Y más recientemente se añaden las sinusitis crónicas y las otitis de tipo seroso y Cáncer laríngeo .

Normalmente no se suele asociar estas manifestaciones a un RGE, ya que la mayoría de los pacientes no suelen presentar síntomas típicos del mismo.

MANIFESTACIONES FARINGO-LARINGEAS;

En general no se describen signos específicos faringo - laríngeos de inflamación, sin embargo sí existen ciertos hallazgos capaces de sugerir fuertemente la presencia de RFL

A nivel faríngeo, la sintomatología es más inespecíficas, producto de la alteración del transporte mucociliar que dará lugar a un acumulo de secreciones a nivel de la hipofaringe y se presenta como tos crónica, sensación de plenitud o cuerpo extraño (sensación de bolo) en el 33 % de los casos y disfagia en el 27 % y a la mayor sensibilidad de la mucosa faríngea, al contacto con el material regurgitado que produce una alteración de los mecanismos protectores y por tanto predispone a procesos inflamatorios de repetición dando lugar a una faringe eritematosa que puede pasar desapercibida y en otras ocasiones dar lugar a dolor, que es lo que se conoce como faringodinia.

Si persiste durante mucho tiempo puede aparecer la faringitis atróficas con síntomas como sequedad, retención de la mucosidad, halitosis, odinofagia y sensación de cuerpo extraño. A la exploración estas faringes aparecerán como una faringitis granulomatosa con hipertrofia del tejido linfóide de la faringe.

Disfagia Orofaringea. Hurwitz, define la disfagia Orofaringea como el paso difícil de sólidos o líquidos desde la boca a la parte superior del esófago. el origen de la disfagia a este nivel puede ser debido a múltiples patologías:

1.- A nivel local; bocios, las incoordinaciones del cricofaríngeo, los abscesos retrofaringeos.

2.- Enfermedades del SNC como los ACV, la esclerosis múltiple

3.- Enfermedades musculares como la Miastenia gravis o la vasculitis.

Henderson encontró que el 50 % de los pacientes presenta disfagia y se ha visto que estos pacientes con RGE presentan una mayor presión en la porción superior del esófago que los sujetos normales.

No se conoce muy bien su fisiopatología, pero se cree debida a que el ácido induciría contracciones el músculo cricofaríngeo de forma prematura y episódica, dando lugar a la disfagia cricofaríngea. También se ha visto que el ácido produce una alteración de la motilidad esofágica que se manifiesta por contracciones espásticas dando lugar a una onda peristáltica anormal. Los antiácidos producen una relajación esofágica.

Parestesias faríngeas y Globo faríngeo.

Malcolmson K.C., fue el primer autor que abandono el termino globo histérico a favor de globo faríngeo, el sugerir una posible relación con RGE en un estudio con 307 pacientes, de los un 63 % tenían RGE. *Se define como una sensación subjetiva de cuerpo extraño en la garganta, que suele acompañar a otros síntomas como sensación de opresión torácica y tendencia al ahogo. Es muy frecuente entre comidas y suele desaparecer con la ingesta. Algunos pacientes lo describen como sensación de quemazón o irritación en la garganta, no se acompaña de disminución de peso, ni disfagia. Se puede debe a una combinación de hechos anatómicos como la hipertrofia de la amígdala lingual, las epiglotis convexas, situaciones como la ansiedad y hechos como el espamo o reflujo.*

TOS CRÓNICA:

Se considera tos crónica aquella cuya duración es superior a 3 semanas. Puede ser debida a múltiples entidades patológicas, como:

- 1.- Goteo post-nasal por rinitis alérgica o sinusitis crónica
- 2.-Asma com variante tos
- 4.- Reflujo
- 3.- Fármacos inhibidores de IECA
- 4.- Procesos infecciosos- Tos ferina
- 5.- Tos neurogénica bien por traumatismo vagal o por neuropatía postinfección de VAS
- 6.- Psicógena

- 7.- Aspiración crónica
 - 8.- Ca. de Pulmón
 - 9.- Divertículo de Zenker
 - 10.- Traqueomalacia
 - 11.- Enfermedades granulomatosas como la Sarcoidosis
 - 12.- TBC
 - 13.- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Patofisiología de la tos producida por reflujo

Se han implicado dos mecanismos fisiopatológicos.

- 1.- Irritación ácida del esófago a través el vago que induce una respuesta esofagotraqueobronquial, que podría verse aumentado por que estos pacientes pueden tener un aclaramiento esofágico ralentizado, así como un peristaltismo disminuido.
- 2.- Por irritación de los receptores específicos de la mucosa de la faringe posterior, nariz y senos que vía Glossofaríngeo o Trigémino llegan al centro de la tos.

La tos que acompaña a la fonación o a los cambios de posición y asociada a la ingesta o con ciertos alimentos, el carraspeo, la disfonía, la disfagia y la sensación de cuerpo extraño faríngeo, constituyen un complejo de síntomas que es característico de la tos por reflujo (Everett CF) . En el mismo estudio se demostró que los síntomas de tos crónica puede ser divididos en precipitantes de la tos que afectan al esfínter inferior por la apertura transitoria EEI, tales como la postura y la fonación, o los cambios de presión entre las cavidades abdominales y torácica durante el ejercicio, la ingesta y el periodo posprandial y factores que señalan las microaspiraciones o la lesión directa del epitelio, tales como un cambio en la calidad de la voz o el goteo retrorinal

La tos a su vez, puede contribuir a la aparición del RGE, mediante el aumento de la presión transdiafragmática, induciendo relajaciones transitorias del EEI; esto origina cierta confusión sobre si existe únicamente una asociación entre RGE y Tos o si el RGE desencadena la tos, pero existe una evidencia directa de que el RGE desencadena el reflejo tusígeno pues se resolvía con IBP:

LARINGITIS POSTERIOR CRONICA

El termino laringitis posterior o laringitis ácida, describe el edema, eritema y engrosamiento de la mucosa interarritenoidea y del tercio posterior de las cuerdas vocales, relacionadas con la presencia de reflujo. Esta entidad se reconoce en adultos desde los trabajos de Cherry y Margulies en 1968.

Se estima que un 55% de los pacientes con disfonía idiopática tienen reflujo. Las laringitis crónicas inespecíficas se relacionan con disfonía, aclaramiento de voz y fatiga vocal sin tener una etiología clara,

Clínicamente se presenta con signos de crup recurrente, estridor, disfonía crónica o intermitente, sensación de globus, tos crónica, excesiva rinorrea posterior, sensación de moco laríngeo.

En el 50-79 % de los pacientes con laringitis posterior se ha demostrado una alteración de los registros pH-métricos.

La lesión que más se ha relacionado con el reflujo es el Edema de Reinke. Es casi siempre bilateral y afecta mujeres fumadoras, pero también no fumadores e hipotiroideos. Muchos de ellos tienen una pH-metría anormal.

La presencia de nódulos en el 1/3 medio o posterior de las cuerdas vocales obliga a sospechar reflujo, sobre todo si no hay antecedentes de abusos vocales.

En los casos avanzados se puede ver granulomas en el tercio posterior de las cuerdas con un aspecto eritematoso característico, producidos por la inflamación junto con el ataque vocal excesivo

Laringoespasma Paroxístico :

Es un síntoma poco frecuente, pero muy desagradable, ya que se acompaña de un estridor inspiratorio de aparición brusca por el cierre de las cuerdas vocales como consecuencia de la respuesta laríngea a la irritación y mediado por el laríngeo superior e inferior. Lo habitual es que ocurre durante la noche, pero también se producen tras la ingesta

Laringotraqueomalacia

La laringomalacia es la causa más frecuente de estridor no infeccioso en niños. Consiste en el prolapso anormal de la estructura supraglóticas durante la inspiración. En múltiples ocasiones se asocia a traqueomalacia (colapso antero-posterior de la traquea).

La laringotraqueomalacia (LTM) constituye un *retraso de la maduración de los tejidos y estructuras que componen la laringe y la traquea, que tiende a disminuir con la edad.* Hay diferentes trabajos que han demostrado mediante pH-metría la asociación e interacción de RFL con la LTM en *el 65-80 % de los casos.*

El edema de la pared posterior de la laringe y de los repliegues aritenoides son en estos pacientes sugestivos de reflujo y contacto de la mucosa con ácido y pepsina. (**Matthews**). *En algunos puede ser la causa primaria, mientras que en otros puede ser un importante factor que exacerbe una condición anatómica o neurológica preexistente.*

Estenosis subglotica

La primera causa de estenosis subglótica es la traumática y la segunda el reflujo

La incidencia de Estenosis subglótica en neonatos que requirieron intubación endotraqueal varía de 1- 8 % . Los factores que contribuyen con el diámetro del tubo endotraqueal (TET), los movimientos de TET sobre la vía aérea, la extubaciones accidentales, la intubaciones traumáticas, la intubaciones prolongadas, la infección durante el período de intubación y la presencia de reflujo continuado con o sin intubación .

La estenosis incluye la estenosis subglótica y la estenosis laríngea posterior, y al comienzo se ve como un edema generalizado con formación de tejido de granulación que posteriormente se organizará y llevará a la fibrosis. Algunos trabajos sugieren que el reflujo podría ser la causa de ciertas estenosis subglóticas idiopáticas (Jindal J.)

APNEA

Entre un 30 y 60 % de los pacientes evaluados por ALTE se halla RGE

Los lactantes responden al estímulo laríngeo con apnea central u obstructiva, mientras que los niños tosen. *El reflujo puede desencadenar apnea por estimulación de la laringe, faringe o quimiorreceptores esofágicos con el resultado de laringoespasma.*

Solo un 4-6 % de los pacientes es posible demostrar la relación temporal entre un episodio de reflujo ácido o no ácido y apnea, bradicardia o hipoxemia.

Además habrá vómitos o regurgitaciones previas en el 50 % de los pacientes en los que se demuestra la relación apnea- reflujo. Se ha demostrado que las apneas obstructiva en niños con reflujo pueden preceder al pico de acidez, en lugar de ser la consecuencia. (Cohen N) La impedanciometría esofágica en niños ha demostrado que en el 70 % de los episodios de reflujo llega a faringe pero solamente 12 % son ácidos (Rudolph C.)

Cancer de laringe,

El cáncer de laringe tiene una mayor prevalencia en pacientes fumadores y bebedores, que influyen negativamente todos los mecanismos antirreflujo:

- retardan el vaciado gástrico,
- disminuyen la presión del EEI y la motilidad esofágica,
- disminuyen la resistencia de la mucosa
- incrementan la secreción ácida.

El reflujo también ha sido involucrado en algunos casos oncológicos.

Las lesiones anatomopatológicas relacionados con el reflujo van desde e edema, la hiperplasia, o la queratosis hasta lesiones displásicas que pueden ser la antesala de un carcinoma. (Hanson)

La leucoplasia podría ser una complicación del RGE más que un signos sugestivo de del RGE. Se ha demostrado que un 88 % de los pacientes con Cáncer de laringe tienen RGE. Por tanto se tendrá que pensar en el en pacientes sin ningún cofactor como el alcohol o el tabaco.

Vaezi et al, encontraron que el RGE es un factor de riesgo de cáncer de laringe y posteriormente este también se ha visto implicado en la aparición de fístulas faríngeas en el postoperatorio de dichas neoplasias.

Olsen y Morrison describieron que en 40 paciente no fumadores pero con reflujo crónico desarrollaron carcinoma epitelial laríngeo

Koufman también demostró en una serie de 31 pacientes con Carcinoma de laringe, en los que comprobó que el 84 % tenían RGE, pero solo 58 % eran fumadores

La alteración la E- caderina, por la pepsina, que interviene en la cohesión intercelular epitelial podría ser un punto de partida para el desarrollo del cáncer de faringe-laringe.

Manifestaciones Rinosinusaes y Otologicas

En niños lactantes y recién nacidos que presentan rinitis sinusitis, rinofaringitis, adenoiditis y otitis de repetición es habitual la presencia de importantes reflujos tanto gastroesofágicos como faringolaríngeos, que llegan a al rinofaringe y las fosas nasales. Estos puede ser el foco irritativo de la mucosa favoreciendo las infecciones de repetición a este nivel.

SINUSITIS.

El origen de la sinusitis crónica es multifactorial e incluye infecciones, alteraciones inmunológicas, configuración anatómica de los senos, factores ambientales,

El contenido regurgitado produce cambios en la mucosa nasal. alterando el transporte mucociliar con alteración de la adherencia bacteriana en la mucosa y disminución de la capacidad de limpieza de los cilios y del drenaje linfático y como consecuencia de todo ello, la obstrucción de los ostium por edema. En este situación, la mucosa sinusal absorbe los gases atrapados en el seno desarrollando una presión negativa. La hipoxia produce una disminución de la capacidad de barrido de los cilios, que unido a la obstrucción del ostium trae como consecuencia pobre drenaje del seno y hace que se acumulen las secreciones que se comportan como caldo de cultivo bacteriano, por ello se considera que el crecimiento bacteriano es secundario a un proceso inflamatorio.

En diferentes estudios realizados en niños con *sinusitis refractarias al tratamiento habitual se ha demostrado la incidencia de RGE del 63 % y del RFL del 32 % con pH metria de doble canal. El pH rinofaríngeo inferior a 6 fue significativamente mayor en el grupo de rinofaringitis crónica.*

Phipps y col, Recomiendan evaluar a los niños con sinusitis crónica refractaria al tratamiento medico convencional, para detectar la existencia de reflujo antes de ser sometidos a cirugía.

OTITIS MEDIA

EULER en 1998, postulo, que el RGE podría estar involucrado en la patogénesis de la Otitis media .

La Otitis media Secretora, se relacionan con la disfunción de la trompa de Eustaquio, infecciones virales, alergias, disfunción ciliar y la existencia de los biofilm en la nasofaringe.

El reflujo de ácido y pepsina desde la nasofaringe es posible debido al ángulo de la trompa inmadura, que es más en los niños, y a los frecuentes episodios de regurgitación en los lactantes, que daría lugar a edema y déficit de drenaje del oído medio . A parte de este mecanismo podríamos tener involucrado los reflejos vagales desde el esófago inferior a través del nervio glossofaríngeo. Los que dificultaran el equilibrio de presiones negativas del oído. TASKER estudio de 54 niños de 2-8 años que iban ser sometidos a miringotomía y busco concentraciones de pepsina por ELISA. 83 % de las efusiones contenían pepsina / pepsinogeno en concentraciones 100 veces superiores a las del suero, lo que sugiere la participación del reflujo en la patogénia de OMS .

Manifestaciones en la cavidad oral

Las manifestaciones son debidas a la regurgitación del contenido gástrico, que da lugar a problemas dentales o linguales, y al reflejo vagal que da lugar a sialorrea.

La deglución y la salivación son imprescindibles para eliminación de ácido. La deglución da lugar a una onda peristáltica en el esófago que elimina la mayor parte del volumen del contenido gástrico refluido y lo devuelve al estomago y la salivación es necesaria para neutralizar el pH residual, elevándolo por encima de 4.

Erosion dental Pindborg J, define la erosión dental como la *perdida de la estructura del dientes por un proceso químico que no implica la acción bacteriana, lo que la diferencia de la caries.*

Los pacientes con bulimia, con frecuencia presentan erosión dental, como consecuencia de los vómitos repetidos. El contenido gástrico produce erosión dental por su actuación sobre el esmalte y la dentina .

La exposición del esmalte dental a un pH menor que su punto crítico tiene el potencial de disolver los cristales de hidroxapatita en el mismo y causar erosión, La erosión del esmalte se inicia superficialmente tras la exposición repetidas al ácido, pudiendo erosionarse las capas subyacentes y llegar a perder completamente el esmalte. Una vez lesionado queda expuesta la dentina, lo que da lugar a una hipersensibilidad al tacto, a los cambios de temperatura o a comidas ácidas

Otras manifestaciones en la boca, son la inflamación de mucosa, quemazón en la lengua y halitosis y la sialorrea por el reflejo vagal.

DIAGNOSTICO

Las exploraciones de RGE están bien sistematizadas;

- a) La endoscopia esofagoduodenal,
- b) La pH - metría esofágica de 24 horas que es el patrón de oro para diagnosticar el reflujo patológico a nivel esofágico.
- c) La manometría esofágica.
- d) El tránsito baritado tiene poco interés

En contraposición, el diagnóstico del reflujo faringolaríngeo no está estandarizado y algunas de las exploraciones rutina. Así pues, el diagnóstico se está realizando cuando por la historia clínica y la exploración sospechamos que un paciente con una enfermedad ORL puede tener reflujo. Existen 3 acercamientos para confirmar el diagnóstico. Estos son:

- 1.- La respuesta clínica al tratamiento,
- 2.- La objetivación del daño de la mucosa mediante endoscopia
- 3.- La demostración de reflujo mediante estudios de monitoreo de pH, a estos se le agregan la medición espectrofotométrica de reflujo biliar y la biopsia de la mucosa.

La laringoscopia; la visualización directa de la laringe es la prueba más utilizada por los Otorrinolaringólogos para determinar la existencia de laringitis por reflujo. Pero tiene mucha subjetividad, ya que en un 33 % de los casos, depende del ojo observador y de su hábito para esta exploración. No existen signos determinados universalmente aceptados y utilizados para definir las anomalías laríngeas asociadas a enfermedad por reflujo. A pesar del ello, Varvricka y col evaluaron la permanencia de cambios laríngeos asociados a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 132 pacientes con evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva comparado con 132 sujetos normales.

Dentro de estos, el más frecuente es la llamada laringitis posterior, que corresponden al engrosamiento, enrojecimiento y edema de la zona posterior de la faringe, que se llama empedrado . La presencia de granulomas también ha sido asociado de forma importante (65-74%) en los casos confirmados de RFL mediante monitorización del pH. El pseudosulcus, frecuentemente ubicado en la zona intermedia de la cuerda vocal, se ha visto en el 90 %

Pero los signos laringeos subjetivos se pueden deber a otras patologías como: alergias, tabaquismo, alcoholismo e irritación crónica de la faringe posterior por tóxicos.

A pesar de ello, se han diseñado herramientas clínicas como el sistema de puntaje de hallazgos de reflujo (Reflux Fndin Store RFS), que se basa en anormalidades localizadas en el área subglótica, la comisura posterior, las cuerdas, la obliteración ventricular, la presencia de granulomas y el edema laríngeo difuso (Belafsky). Usando este sistema de puntos, una puntuación superior a 7 sugiere laringitis por reflujo.

Oelschlager y col en un estudio con 76 pacientes con síntomas laríngeos, demostraron que el 83% de los pacientes que tuvieron una puntuación superior a 7 en RFS y evidencia de reflujo durante la pH - metría respondieron al tratamiento con IBPs, estos sugiere que el RFS y la pH - metria son métodos diagnóstico complementarios frente a la sospecha de laringitis por reflujo Los hallazgos laringoscópicos y broncoscopicos se han correlacionado con el reflujo y las manifestaciones más frecuentes halladas fueron:

Agrandamiento de la amígdala lingual

Edema subglótico o pseudosulcus

Edema de aritenoides

Estos tres pueden considerarse patognomónicos de reflujo

Obliteración ventricular, se encuentra en el 80 % de los pacientes

Edema de cuerdas vocales puede ir desde el engrosamiento leve hasta la degeneración polipoidea.

El signo más frecuentemente hallado fue el engrosamiento de la comisura posterior; presente en el 85% y puede ser leve (apariencia de bigote), moderado (línea recta que cruza la parte posterior de la laringe), intenso (protusión de la mucosa hipertrofiada de los aritenoides en la luz laríngea durante la inspiración) u obstructivo (cuando compromete el paso del aire).

Los hallazgos traqueales más frecuentes son; Edema y eritema general, engrosamiento de la carina.

pH-metria ambulatoria faríngea; La utilidad clínica del monitoreo de pH de la faringe proximal o hipofaringe está ampliamente cuestionada . Existe varios inconvenientes para el diagnóstico de la laringitis asociada a reflujo y que impiden que a diferencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico típico, este estudio se considere como el estándar de oro:

1.- La exposición del esófago proximal e hipofaringe al ácido se presenta en sujetos normales

2.- La falta de consenso acerca de cuánto reflujo es normal en la hipofaringe

3.- La pH - metría no es considerada el estandar de oro en el diagnóstico de reflujo con síntomas extraesofágicos, pues solo en el 54 % de los pacientes con sospecha de signos laringoscópicos por enfermedad por reflujo gastroesofágico presentan exposición esofágica ácida anormal, esto independientemente de la colocación del sensor (esófago distal, proximal, o hipofaringe)

4.- La presencia de episodios de reflujo hipofaríngeo parece no correlacionarse con los hallazgos laringoscópicos.

5.- Los pacientes con reflujo hipofaríngeo no son proclives a responder mejor a la terapia de supresión ácida que aquellos en los que no se detecta dicho reflujo.

6.- La sensibilidad del monitoreo faríngeo puede verse comprometida por el efecto amortiguador que produce la saliva y el bicarbonato procedente de la vía aérea sobre el reflujo.

Pero a pesar de estas limitaciones se considera que la laringoscopia y la pH metría son estudios complementarios

En la actualidad, estamos realizando un estudio en el Hospital de la Plana con una nueva sonda de pH faríngea (DX-pN Measurement System). Este nuevo sistema para la medición de pH faríngeo, tanto líquido como aerosolizados. Consta de un sensor con forma de lágrima que incluye tanto un electrodo de antimonio como el de referencia, con un tamaño menor de 1mm de diámetro. El electrodo de antimonio es resistente, adecuado para el registro continuo y su intervalo de utilización es entre valores de pH de 2 a 8. El sensor está orientado hacia abajo para evitar ser recubierto por el alimento o por el moco e incorpora una luz LED que ayuda al clínico a su colocación.

Antes de su uso es preciso calibrar el dispositivo en soluciones de pH 4 y 7. El sensor, montado en el extremo de la sonda, se introduce a través de un orificio nasal al que previamente se ha administrado un gel anestésico local de lidocaína al 2%. La posición adecuada del sensor viene dada cuando se observa la luz LED 5 0 1º mm por debajo de la úvula. El pH se mide con una frecuencia de dos veces por segundo y se

transmite de forma inalámbrica a una tarjeta de memoria (DX Recorder) . Los datos son analizados posteriormente en un ordenador mediante un programa específico. La duración media de la prueba es de 24 horas a lo largo de la cual se recogen datos de pH relacionados con la ingesta de alimentos, aparición de síntomas y periodos de reposo y de actividad. El dispositivo dispone también de un accesorio (DX-Sleep Adapter) que permite monitorizar el pH durante los periodos de sueño y ayuda a relacionar el reflujo con síntomas respiratorios y con interrupciones del sueño. Hasta ahora los resultados que nos esta aportando son de incalculable valor para el diagnostico de RFL

Radiografía seriada esofagogastroduodenal (RX SEG D)/videodeglución

La sensibilidad 20-60 % y la especificidad de 64- 90 %. Su utilidad reside en el diagnóstico de las alteraciones anatómicas asociadas. La grabación del estudio en video da información sobre los mecanismos deglutorios, la depuración esofágica y la motilidad gastroduodenal.

pH-metría esofagica 24 horas

La pH-metría de 24 horas es la técnica de referencia tanto en adultos como en niños. Un criterio clásico para definir los episodios de reflujo es la disminución del pH esofágico por debajo de 4 de forma súbita durante o justo después de la exposición a ácido, pero no durante la deglución de los alimentos, puesto que entonces tiene lugar una relajación del EEI para dejar paso al bolo en su recorrido hacia el estomago. Pero el perfil del RFL es especial, con múltiples picos ácidos diurnos de muy corta duración pero sin consecuencias para la mucosa esofágica, pero que pueden ser tóxicos para la mucosa faringea

Si a ello se suma más de 40 episodios de RGE en 24 horas, aumentaremos la sensibilidad de la prueba un 20 %.

La pH-metría clásica no permite medir las variaciones a nivel del tercio superior del esófago ni a nivel faringolaríngeo.

Para el RFL el método más adecuado es la pH metría esofágica de doble canal. Con esta técnica los registros se realizan con un electrodo proximal situado borde inferior del EES y un electrodo inferior a 5 cm por encima de EEI. Una acidez anormal en los niveles podría significar que los síntomas faringolaríngeos son debidos al reflujo, mientras que si la acidez normal se mide sólo en el sensor proximal, la relación con los síntomas es menos clara. Esto ha llevado a algunos autores a colocar el sensor proximal en la faringe para mejorar la precisión diagnostica.

Se pueden presentar dificultades con el electrodo superior, como perdida de contacto con la mucosa, movimiento, cambios de pH con la alimentación, o que se seque o humedezca excesivamente. Aun no existe una definición clara sobre cuando el reflujo es

patológico. La falta de valores normativos de PH faríngeo en paciente sin reflujo constituye un problema, ya que algunos autores lo cifran en pH inferior a 4 y otros a 5 . y tampoco existe acuerdo en la duración. La detección de un episodio ácido en faringe indica presencia de reflujo supraesofágico, pero su impacto fisiopatológico varía según los individuos. . Debe tenerse en cuenta que las exposiciones ácidas faríngeas son breves y que en este nivel son más importantes los factores neutralizantes de la saliva.

Por ello en la actualidad se están desarrollando nuevas sondas de pH-metría orofaríngea y establecer los datos patrón en personas sanas y luego en pacientes con RFL

Estas pH-metrías no detectan los reflujos no ácidos , que contienen entre otros a la pepsina y los reflujos gaseosos.

La pH-metría de doble canal no es un método diagnóstico al alcance de todos.

Impedanciometría Intraluminal multicanal

Es una técnica invasiva y no disponible ampliamente.

Es la única técnica que permite demostrar los RGE poco o nada ácidos y los RFL gaseosos.(Kawamura)

Detecta el reflujo independientemente de su pH basado en los registros de motilidad digestiva. Evalúa los cambios de resistencia eléctrica intraluminal con el avance del bolo líquido, sólido o gaseoso a través del esófago.

La impedanciometría combinada con la pH-metría de 24 horas de doble canal sería la técnica que ofrece más ventajas.

Esofagosocopia. Los pacientes con RFL tienen menor prevalencia de esofagitis que los que presentan RGE lo que avalaría la impresión clínica de que los mecanismos y las manifestaciones clínicas de ambas entidades difieren y tiene un bajo rendimiento.

Los estudios con endoscopia digestiva alta (EDA) y la monitorización con pH de 24 horas, han sido menos útiles en los pacientes con RFL que en los RGE. La EDA muestra lesiones esofágicas en el 50 % de los pacientes con RGE, mientras que en los pacientes con RFL estos hallazgos se presentan en una cifra menor al 20%. Para demostrar la existencia de RFL resulta más útil realizar un estudio ambulatorio multicanal de impedancia intraluminal y monitoreo pH.

Biopsia de la mucosa pueden poner de manifiesto una disminución de la isoenzima III de la anhidrasa carbónica.

Tratamiento

El reflujo faringolaríngeo o extraesofágico no está estandarizado, debido a los problemas de diagnóstico y se realiza generalmente con la combinación de:

- a) Cambios en la dieta

- b) Modificación del estilo de vida
- c) Fármacos Antagonistas de los receptores H₂ (famotidina, cimetidina o ranitidina)
- d) Fármacos Inhibidores de la Bomba de protones (IBP)
- e) Procinéticos
- f) Cirugía

Modificaciones de la dieta

Los alimentos que contienen xantinas (te, café, chocolate), el alcohol, la menta debilitan la función protectora del esfínter esofágico inferior (EEI) y favorecen el reflujo gástrico.

La mayoría de comida tienen un pH entre 2,5 y 6. La comida poco ácida tiene un pH por encima de 4,6 e incluye carnes, aves, leche vegetales frescos (excepto tomates).

Los alimentos ácidos tienen un pH bajo de 4,6 e incluyen la mayoría de frutas, especialmente los cítricos, tomates, mermeladas, jaleas, salsas y aliños.

La comida ácida y picante irrita directamente la garganta y puede causar inflamación. Además hay que tener en cuenta que la pepsina es un tipo de enzima que cuando el pH disminuye puede reactivarse aumentando el daño tisular.

Modificaciones del estilo de vida

El consumo de tabaco (nicotina) estimula la producción ácida y debería evitarse.

La distensión gástrica o cuando se aplica presión sobre el abdomen (al inclinarse sobre él, realizar ejercicio, levantar objetos pesados), puede aumentar el reflujo por ello se debe recomendar evitar el ejercicio físico después de comer acompañado de la ingesta abundante de líquidos durante el ejercicio físico.

Es importante realizar 5 comidas al día de escasa cantidad.

No comer ni beber 3 horas antes de ir a dormir.

Fármacos

1.- IBP. Detienen la acidez, pero tienen una eficacia variable sobre los signos funcionales y físicos debidos a la fisiopatología propia de RFL. Son más eficaces que los H₂. La máxima eficacia de estos fármacos ocurre cuando se administran antes de la ingesta ya que se unirán a bombas secretoras activas.

Se han propuesto como primer elección para confirmar el diagnóstico.

Se recomienda el uso de IPB 2 veces al día a doble dosis, durante más de 8 semanas en los pacientes con asma que no mejora con el tratamiento habitual, tos crónica o síntomas extraesofágicos.

Hay que tener en cuenta que los IPB tienen una vida media de 16 horas, por lo que una sola dosis día no cubre las 24 horas y que tampoco previenen los fenómenos producidos por la distensión del tercio proximal del esófago.

Se propone el tratamiento con IBP durante 8-12 semanas, método diagnóstico que mejor atiende al principio de coste-eficacia.

2.- AntiH2. Su eficacia se basa en la inhibición de la secreción ácida por bloqueo del receptor H2 de la célula parietal gástrica. La capacidad antisecretora es mayor durante la noche. El alivio de síntomas es variable entre 32 – 82 % y se ve curación en las esofagitis I y II en un 27-45 %

Algunos autores, recomiendan el uso inicial de estos fármacos, durante 6 meses a doble dosis de la habitual.

Pueden ayudar a los IPB a controlar clínicas severas de RGE asociado a RFL.

3.- Prokinéticos

Actúan sobre el EEI, mejorando el tono, incrementando el aclaramiento esofágico y el vaciado gástrico. Estarían recomendados en casos de reflujo faringoesofágico, sin contenido ácido y con alteración de la motilidad esofágica.

La metoclopramida, atraviesa la barrera hematoencefálica e interacciona con los receptores dopaminérgicos, dando lugar a efectos centrales como confusión, agitación, ansiedad aparecen en el 30 % de los pacientes. La depresión y la discinesia tardía son los efectos adversos más importantes.

La domperidona es un antagonista dopaminérgico que tiene menos efectos centrales que la metoclopramida. Su efecto tiene similitud con la famotidina y la ranitidina en la mejoría de los síntomas.

La cisaprida tiene una eficacia similar a la metoclopramida, con bajos efectos centrales, pero tiene el riesgo de arritmias graves en pacientes de riesgo o si se administran con fármacos que alargan el QT.

La levosulpirida es un fármaco con acción antidopaminérgica sobre los receptores D2 y una acción agonista sobre el receptor 5HT4. Los efectos resultantes sobre el segmento proximal del aparato digestivo son:

Acelera el vaciado gástrico

Acelera el vaciado vesicular

Aumenta la motilidad antral

Normaliza la actividad eléctrica del estómago

Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior

La ventaja sobre otros fármacos como la cisaprida, es que no tiene efectos cardiovasculares, ni alteraciones ECG, ni da lugar a arritmias.

Otros fármacos son la cloboprida y tegaserod , agonista parcial de 5HT4 que no esta autorizado en España.

Cirugía

Los pacientes candidatos a cirugía serian;

1.- Pacientes con falta de respuesta al tratamiento médico correcto o recidiva precoz, en forma de persistencia de síntomas y de lesiones endoscopias en pacientes asintomáticos.

2.- Pacientes con complicaciones respiratorias. Los pacientes con complicaciones pulmonares como el asma o las neumonías recurrentes o laríngeos (disfonía, tos crónica, laringitis) que no responden al tratamiento medico habitual. En este grupo de pacientes la cirugía tiene una mayor tasa de éxito quizás porque previene el reflujo que causa microaspiración.

3.- Complicaciones persistentes por ERG (estenosis pépticas, esófago de Barret). La cirugía es el único tratamiento.

4.- Pacientes que rechazan el tratamiento medico.

Existen diversas técnicas pero de ellas la funduplicatura de Nissen constituye el tratamiento de elección, prefiriendo las técnicas laparoscópicas sobre la cirugía abierta por ser menos agresivas e igualmente eficaces.

Conclusiones:

El Reflujo del contenido gástrico y duodenal desde el estómago a través del esófago hasta la laringofaringe y las vías aéreas superior e inferior puede dar lugar a dos entidades clínica el ERGE, entidad ampliamente reconocida y el RFL de escaso reconocimiento, por la falta de consenso sobre lo que constituye una exposición extraesofágica anormal de ácidos y por que tampoco existen hallazgos clínicos o patológicos que identifiquen el reflujo como causa de síntomas faringolaríngeos y las pruebas complementarias existentes no tienen la suficiente sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico y establecer la relación causa-efecto entre las manifestaciones extraesofágicas y el RGE. Sin embargo las manifestaciones mejoran en una proporción significativa en proporción significativa con IBP y procinéticos.

El desarrollo de nuevas técnicas como la determinación de pepsina en las secreciones de vías aéreas o el desarrollo de la pH faríngea que estamos realizando en el Hospital de la Plana puede ser un método de diagnóstico muy eficaz.

Por otro lado el desarrollo de la investigación de los reflejos neuronales esofagobronquiales es un área que podría explicar el mecanismo de producción de síntomas cuyo origen en la actualidad sigue siendo desconocidos.

Bibliografía

- 1.- Spechler.S.J. “ Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease”. *Digestion* 1991; 51: 24-9
- 2.- Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB. „ the pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation of atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER). *Gastroenterology* 1987; 92: 1694
- 3.- Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, et al. „ Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease. Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am.J. Gastroenterology* 1989; 84: 1503-1508
- 4.- Koufman JA; Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head and Neck Surgery*. 2000; 123: 385- 388
- 5.- Koufman JA, Aviv J, Casiano R, Shaw G . Laryngopharyngeal reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice and Swallowing Disorders of The American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 127 (1) : 32-35
- 6.- Koufman JA; The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease(GERD). A clinical investigation of 255 patients using ambulatory 24 –PH monitoring and experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991 ; 101 : S1
- 7.- Koufman J, Sataloff RT, Toohill, R.; Laryngopharyngeal reflux : consensus conference report” *J.Voice* 1996; 10; 215-6 .
- 8.- Belafsky PC, Postma GN, Amin Mr, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Treat J* 2002; 8 (Suppl 2) ; 7-9

- 9.- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA . Validity and reliability of the reflux Symptom Index (RSI). *J. Voice* 2002; 16 (2) 274-277
- 10.- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA . Validity and reliability of the reflux finding Score (RFS) . *Laryngoscope* 2001; 11; 1313-1317
- 11.- Oh DS, Hagaen J.A. Fein M, Bremner CG; Dunst CM, De Meester SR, “ The impact of reflux composition on mucosal damage and esophageal function” *J. Gastroenterol Surg* 2006 ; 10 : 787-97
- 12.- Kawamura O, Islam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Am J, Physical pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate; a 24 hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Gastroenterol* 2004; 99; 1000-10)
- 13.- Balaji NS; Blom D DeMeester TR, Petrs JH Redifinig gastroesophageal reflux. *Surg.Endosc.* 2003 ; 17 : 1380-5)
- 14.- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility is an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux “ *laryngoscope* 2000; 110; 1462-6
- 15.- Grossa L, Ciccaglione AF, Marzio L “ transient lower oesophageal spincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux in the proximal eosphagus” *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13 503-9 .
- 16.- Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophag eal motor function in laryngopharyngeal reflux in superior to that in classic gastroesophageal reflux disease”. *Ann Otol.Rhinol.Laryngol* 2001; 110 : 1114-6 .
- 17.- Patterson RN , Johnston BT, Ardill JE, Heany LG, McGravey LP. Increased tachykinin levels in induced sptum from asthmatic and cough patients with acid reflux . *Thorax* 2007; 62:491-5.)
- 18.- Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, “ Limited Diagnostic Value of laryngopharyngeal lesion in Patients whit gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy” *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102:716-22.
- 19.- (Matthews B, Little J, Mc Guirt W, Koufman J, “ Reflux in infantans with laryngomalacia : results of 24- tour double-probe PH monitoring” *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120 (6) : 860-864 .
- 20.- Walters JF; Vaezi M. Extraesophageal GRED. *Gastroenterol CLin North Am* 2008; 37: 845-858
- 21.- Little FB , Kohut Rl, Kouffman JA, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic estenosis. *Ann.Otol. Rhinol.Laryngol* 1985; 94: 516-519
- 22.- Mainie I; Tutulan R, Shay S, et. Al. Acid and nono acid reflux in pattients whit persistent symptoms despite acid suppressive therapy : a multicentric estudy using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-1402

- 23.- Belafsky PC,Rees CJ, Rodriguez K; Pryor JS; KatPO. Esophageal reflux. *Otol Head Neck Surg*.2008; 138: 57-61.
- 24.- Tasker A Dettmar P, Panetti M, et al “ Reflux of gastric juice and glue ear in children” *Lancet* 2002; 359 (9305); 493
- 35.- Pindborg J, (Chemical and physical injuries en Pindborg JJ. Ed Pathology of the dental hard tisúes ; WB Sanders 1970 ; 312-325)
- 26.- Schroeder P,Filles S.J.; Ramirez B, et al, Dental erosion and acid reflux disease. *Ann.Inter.Med* 1995; 122: 809-815)
- 27.- Henderson RD; Maryatt G.; “ Cricopharyngeal myotomy as a method of treating cricopharyngeal dsyphagia secondary to gastroesophageal reflux “ *J.Thorac.Cardiovase.Surg* 1997; 74 : 721-725.
- 28.- Malcolmson K.C.; “ Globus hystericus cel pharynges: reconnaissance of proximal modalities” *J.Laryngol.Otol* 1968; 219-239
- 29.- Carr M , Nagy M. ; Pizzuto M, et al. “ Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesopahegeal reflux disease in children” .*Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 2001 ; 127; 369-374) .
- 30.- Matthews B,Little J, Mc Guirt W, Koufman J, “ Reflux in infantans with laryngomalacia : results of 24- tour double-probe PH monitoring” *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1999; 120 (6) : 860-864 .
- 31.- Jindal j, Milbrath M ; Saber R, et al Gastroesophageal reflux disease as likely causa of idiopatic subglotic stenosis. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 186-191 .
- 32.- Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relacionship between gastroesophageal reflux and apnea of infancy. *Pediatr* 2000: 321-326 .
- 33.- Rudolph C. Supraesophageal of gastroesophageal reflux in children : challenges in diagnosis and treatment. *Am.J.Med* 2003 ; 115 (3A) 150S-156 S .
- 34.- Pindborg J, (Chemical and physical injuries en Pindborg JJ. Ed Pathology of the dental hard tisúes ; WB Sanders 1970 ; 312-325)
- 35.- Schroeder P,Filles S.J.; Ramirez B, et al, Dental erosion and acid reflux disease. *Ann.Inter.Med* 1995; 122: 809-815
- 36.- Gotley DC, Morgan AP, Ball D, et al. Composition of gastroesophageal refluxate. *Gut* 1991; 32; 1093- 1099
- 37.- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, et al. Pepsin in moniacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells.*Ann Otol.Rhiniol. Laryngol* 20098; 118; 677-85
- 38.- Barnes PJ ; Neurogenic inflammation in the airways.*Respir Physiol*. 2001 ; 125 : 145-54
- 39.- Kawamura O, Bajaj S, Aslam M, Hofmann C, Rittmann T, Shaker R . Impedancio signature of faringeal gaseosus reflux. *Eur J. Gastroenterol. Hepatol* 2007; 19: 65 -71

- 40.- Aviv JE, Liu H , Pariedes M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal deficit in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia . *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109 : 1000-1006 .
- 41.- Remes Troche J M ; Azamar-Jacome A A . Laringitis por reflujo. ¿ Mitoo realidad?. *Med Int Mex.*2010; 26 (6): 573-582
- 42.- Pacheco-Galvan A,Hart SP, Morica A H ; La relación entre reflujo gastresofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo de la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 195-203
- 43.- Barghetto I, Brunetto B, Maass J C, Henriquez A. Enfermedad por reflujo gastresofágico como causa de daño laríngeo. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza y Cuello* 2003; 63 : 173-180
- 44.- Nazar R, Fullá J, Varas MA. Nase A. Reflujo faringolaríngeo. Revisión bibliográfica. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza y cuello.* 2008; 68: 193-198
- 45.- Cirincione V, Sica G, Castagnino N, Dillon M. Impacto del reflujo gastroesofágico y faringolaríngeo en la vía aérea superior. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105 (3): 253-259
- 46.- Barman N, Sandler A, Smith R. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 23-32
- 47.- Zalzal G, LenhAnh P. Pediatric gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Clin North Am* 200; 33(1):151-161
- 48.- Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, “ Limited Diagnostic Value of laryngopharyngeal lesion in Patients whit gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy” *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102:716-22
- 49.- Carr M , Nagy M. ; Pizzuto M, et al. “ Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children” .*Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001 ; 127; 369-374) .
- 50.- Matthews B, Little J, Mc Guirt W, Koufman J, “ Reflux in infantans with laryngomalacia : results of 24- tour double-probe PH monitoring” *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120 (6) : 860-864 .
- 51.- Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea of infancy. *Pediatr* 2000: 321-326) .
- 52.- Rudolph C. Supraesophageal of gastroesophageal reflux in children : challenges in diagnosis and treatment. *Am. J. Med* 2003 ; 115 (3A) 150S-156 S .G
- 53; Quesada J.L. , Lorente J.; Homs I; López D. ; Quesada P. Globo faríngeo y reflujo faringo-laríngeo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54:495-498

54.- Rodríguez- Tellez M. ; Ponce J.; Galera-Ruis H. ; Rey E. ; Agüellas-Arias F.; Herrerías J M. ; Conclusiones de la primera conferencia reconsenso española multidisciplinaria sobre manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. Med. Clin. 2006; 126(11):431-436

55.- Celis E.M. “ Hallazgos endoscópicos asociados con el reflujo faríngeolaringeo en voluntarios asintomáticos y pacientes sintomáticos. Estudio comparativo . An. ORL.Mex.2011.1 (56): 26-36

56.- Hanson DG; Jiang JJ ; Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. Am J Med 2003 ; 108(4A): 112S-119S

