



Revisión

La relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea

Adalberto Pacheco-Galván^{a,*}, Simon P. Hart^b y Alyn H. Morice^b

^a Servicio de Neumología, Unidad de Asma y Tos de Difícil Manejo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Cardiovascular and Respiratory Studies, University of Hull, Hull York Medical School, Castle Hill Hospital, Cottingham, UK

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2011

Aceptado el 4 de febrero de 2011

On-line el 2 de abril de 2011

Palabras clave:

Reflujo a vía aérea
Reflujo gastroesofágico
Reflujo no ácido
Tos crónica
Asma

Keywords:

Airway reflux
Gastroesophageal reflux
Non-acid reflux
Chronic cough
Asthma

RESUMEN

Nuestro conocimiento sobre la relación entre el reflujo gastroesofágico (RGE) y las enfermedades respiratorias ha conllevado recientemente a cambios importantes. El paradigma previo del reflujo a vía aérea (RVA) o RGE que llega hasta la vía aérea como sinónimo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico clásica (ERGE) con la pirosis como síntoma imprescindible ha sido definitivamente rechazado. Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación altamente significativa entre el reflujo ácido, líquido y gaseoso de la ERGE con condiciones tales como enfermedades laríngeas, rinosinusitis crónica, asma resistente al tratamiento, EPOC e inclusive fibrosis pulmonar idiopática. Hoy se sabe que gracias a estudios del síndrome de hipersensibilidad tusígena gran parte del reflujo que llega a la vía aérea no es diagnosticado debido a su escaso o nulo contenido de ácido o a su composición gaseosa. La evidencia para esta relación se basa en la historia clínica que señala una asociación sintomática con factores precipitantes conocidos del reflujo. Las exploraciones para el diagnóstico del RA no poseen la sensibilidad o la reproducibilidad que han demostrado las del reflujo esofágico de la ERGE. Desafortunadamente, el acceso a la metodología para la detección de tal reflujo empezó a ser posible hace muy poco tiempo y se requiere aún muchos trabajos de investigación para perfilar correctamente su papel.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relationship Between Gastro-Oesophageal Reflux and Airway Diseases: The Airway Reflux Paradigm

ABSTRACT

Our understanding of the relationship between gastro-oesophageal reflux and respiratory disease has recently undergone important changes. The previous paradigm of airway reflux as synonymous with the classic gastro-oesophageal reflux disease (GORD) causing heartburn has been overturned. Numerous epidemiological studies have shown a highly significant association of the acid, liquid, and gaseous reflux of GORD with conditions such as laryngeal diseases, chronic rhinosinusitis, treatment resistant asthma, COPD and even idiopathic pulmonary fibrosis. However, it has become clear from studies on cough hypersensitivity syndrome that much reflux of importance in the airways has been missed, since it is either non- or weakly acid and gaseous in composition. The evidence for such a relationship relies on the clinical history pointing to symptom associations with known precipitants of reflux. The tools for the diagnosis of extra-oesophageal reflux, in contrast to the oesophageal reflux of GORD, lack sensitivity and reproducibility. Unfortunately, methodology for detecting such reflux is only just becoming available and much additional work is required to properly delineate its role.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Recientes avances en la comprensión de la fisiopatología del reflujo gastroesofágico (RGE) han creado nuevas perspectivas en la relación entre el RGE y las enfermedades respiratorias. Hasta la fecha, existen tres focos de atención sobre la relación entre el RGE y la vía aérea superior e inferior. Primero, el desarrollo evolutivo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apacheco.hrc@salud.madrid.org (A. Pacheco-Galván).

único del tracto aerodigestivo humano que predispone al RGE; segundo, la composición del material del reflujo, no solamente ácido o líquido, sino también no ácido o gaseoso con la presencia adicional de pepsina y sales biliares y, tercero, el daño histológico que causa el material del reflujo en el delicado epitelio respiratorio. En consecuencia, se produce el desarrollo de una serie de manifestaciones clínicas relacionadas con sus efectos inflamatorios sobre las vías aéreas alta y baja.

En esta revisión presentamos una visión general sobre el trayecto que sigue el reflujo gástrico desde el estómago hasta la vía aérea inferior. Preferimos el término sencillo de reflujo a vía aérea (RVA)

para describir este fenómeno. El RGE es el paso del contenido gástrico hacia el esófago. El contenido gástrico puede continuar refluyendo a lo largo de todo el esófago hasta alcanzar la laringofaringe, causando lo que se ha denominado reflujo laringofaríngeo (RLF). El término reflujo extraesofágico resulta engorroso porque incluye toda el área anatómica por encima del esófago¹. Desde la faringe el reflujo puede llegar a la cavidad oral, cavidad nasal, los senos paranasales e incluso el oído medio². Cuando el material refluido atraviesa la laringe y alcanza la vía aérea inferior ocurre lo que llamamos aspiración. La detección de pepsina y ácidos biliares mediante el uso de pruebas enzimáticas en el material obtenido de lavado broncoalveolar (LBA) ha permitido una confirmación objetiva de la aspiración pulmonar asociada al RGE³⁻⁵.

Epidemiología

Numerosos estudios epidemiológicos han descrito la asociación entre el RGE y las enfermedades respiratorias. El grupo de estudio RHINE mostró una relación independiente entre la obesidad, el RGE nocturno y el ronquido habitual, con el inicio de asma y síntomas respiratorios en adultos⁶. El-Serag et al compararon la ocurrencia de sinusitis y enfermedades laríngeas y pulmonares en 101.366 pacientes con y sin esofagitis por reflujo, y mostraron que la esofagitis erosiva y la estenosis esofágica estaban asociadas a sinusitis, faringitis, afonía, laringitis, estenosis laríngea, bronquitis crónica, asma, EPOC, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, colapso pulmonar y neumonía⁷. En un estudio sobre más de 4.000 sujetos sanos en Yorkshire⁸, se investigó la asociación entre la tos crónica y las enfermedades gastrointestinales mediante un cuestionario evidenciándose una relación entre la tos crónica, la regurgitación y al síndrome de intestino irritable. Rhul CE et al⁹ demostraron en un grupo de 6.928 participantes que el antecedente de hernia hiatal o esofagitis por reflujo incrementa significativamente el riesgo de enfermedad respiratoria asociada a hospitalización. La encuesta *Nord-Trondelag Health Survey*¹⁰ incluyó a más de 58.000 individuos y demostró que los síntomas de reflujo ácido frecuentemente coexisten con asma y otros síntomas respiratorios con independencia de la medicación antiasmática. Finalmente, el estudio europeo ProGERD que incluye a 6.215 pacientes con pirosis demostró una prevalencia del 32,8% de síntomas extraesofágicos¹¹. Las cuestiones claves son dos: si estas asociaciones son causales o coincidentes y si el paradigma de la ERGE exclusivamente con reflujo ácido sin contar con otros tipos de reflujos, subestima la relación verdadera.

Fisiopatología

¿Por qué el reflujo a vía aérea?

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 se encuentra en posición vertical. Esta anatomía minimiza cualquier tendencia al reflujo durante la apertura del esfínter esofágico inferior (EEI). Por el contrario, el esófago humano desciende directamente hacia el estómago, pasando desde la zona de presión baja en el tórax a una zona de presión más alta en la cavidad abdominal. Aquí, la apertura del EEI predispone inmediatamente a episodios de reflujo. De hecho, el diafragma crural tira del EEI hacia atrás hasta formar una estructura en forma de J similar a la anatomía de otros mamíferos. En consecuencia, la activación diafragmática, como por ejemplo durante la fonación, precipita el reflujo. La disrupción física de esta relación, como en el caso de una hernia hiatal puede producir un reflujo no tratable. 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 esfinteriano laríngeo al alejar el paladar blando de los cartílagos aritenoides y la epiglotis. Lamentablemente esta anatomía modificada es particularmente ineficaz a la hora de prevenir la aspiración de reflujo y puede predisponernos a una serie de complicaciones respiratorias relacionadas con el reflujo¹².

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

- 1) Irritación directa del epitelio aéreo por parte del material de reflujo;
- 2) Hipersensibilidad de las vías aferentes del reflejo de la tos que parten de la vía aérea, por el ácido del reflujo, y
- 3) Un reflejo neuronal entre el esófago y el tracto aéreo^{13,14}. Hasta cincuenta episodios de reflujo desde el estómago hacia el esófago están dentro de los límites fisiológicos normales, pero un solo evento de reflujo que llega a la laringe-faringe podría ser suficiente para producir síntomas en la vía aérea superior¹⁵. En la fisiopatología del RGE influyen tanto la insuficiencia de la barrera antirreflujo como la disminución de los mecanismos de aclaramiento esofágico. Tanto el exceso de relajaciones transitorias del tono del EEI (RTTEI) como la insuficiencia para mantener una presión suficiente a nivel del EEI (hipotonía del EEI) son mecanismos aceptados en los que se basa la insuficiencia de la barrera antirreflujo. La presencia de una hernia hiatal, condición en la que una porción del estómago se hernia hacia el tórax, facilita el reflujo esofágico durante las RTTEI mucho más que en la situación en la que el esfínter gastroesofágico se encuentra en su situación anatómica normal. Hallazgos recientes demuestran que los RTTEI son el mecanismo principal de eventos de reflujo distales, pero un EEI hipotónico puede ser más importante en eventos de reflujo proximal¹⁶. Una mayor cantidad de reflujo ácido durante los RTTEI podría contribuir de forma importante a la génesis del reflujo aéreo, más que la frecuencia de RTTEI por sí sola¹⁷. Sin embargo, el reflujo ácido no parece jugar un papel importante en la determinación de la respuesta del esfínter esofágico superior (EES) a los RTTEI. Aún no se ha determinado si los pacientes con síntomas predominantemente extraesofágicos exhiben una relajación exagerada del esfínter esofágico superior durante el reflujo, o las relajaciones son transitorias¹⁸. 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, pero este fenómeno sólo ha sido revelado recientemente mediante la manometría de alta resolución¹⁹.

El tiempo de aclaramiento del ácido en esófago es el tiempo necesario para que el medio esofágico retorne a un pH neutral tras un episodio de reflujo ácido. Postma et al¹⁵ mostraron que pacientes con reflujo aéreo tenían un tiempo de aclaramiento significativamente mayor que un grupo control. La laringofaringe carece del movimiento peristáltico esofágico y estos pacientes podrían tener una dismotilidad esofágica incrementada, de manera que el

material refluído se mantiene más tiempo y produce una irritación prolongada¹. Estudios manométricos de peristalsis esofágica en pacientes con reflujo laringofaríngeo revelaron una motilidad esofágica anormal en el 75% de los sujetos²⁰. Kastelik et al estudiaron a pacientes con tos crónica y mostraron una alta prevalencia de manometría esofágica anormal con el 32% de pacientes que tenían alteraciones manométricas exclusivas y estudios de pH normales, infiriendo que el ácido puede no ser un prerrequisito necesario para el reflujo de importancia respiratoria²¹.

La composición del reflujo a vía aérea

Observaciones recientes indican que existen diferentes composiciones del reflujo aéreo. Previamente, la ERGE ha sido asociada estrechamente con el reflujo ácido, pero incluso en este caso la bilis ha sido implicada. Balaji et al fueron los primeros en intentar analizar las características del reflujo durante un período de 24 horas en sujetos sanos ambulatorios, utilizando la tecnología de la impedancia intraluminal multicanal. La naturaleza del reflujo era líquida exclusivamente en el 51% y mezclada con gas en el restante 49%. El reflujo líquido alcanza el esófago medio y proximal en el 69% del tiempo, mientras que el reflujo gaseoso lo alcanza hasta en el 92%. Más de la mitad de los eventos de reflujo no son detectados mediante estudios de pH²². Kawamura et al mostraron que los episodios de reflujo gaseoso pobres en ácido aparentemente son más comunes en paciente con dispepsia y laringitis por reflujo en comparación con los pacientes con ERGE y controles²³. 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 del 50% de los pacientes y estaba asociada con las lesiones mucosas más severas y con un mayor deterioro de la función esofágica²⁴. Recientemente, Sifrim et al evaluaron el efecto de las perfusiones esofágicas con soluciones altas y bajas de ácido sobre la mucosa esofágica "expuesta" y "no expuesta" y evidenciaron que la perfusión mucosa esofágica con soluciones bajas en ácido provocaron cambios idénticos a aquellos observados después de una perfusión con soluciones más ácidas; por otro lado, las perfusiones esofágicas distales no sólo provocaron cambios en la mucosa "expuesta" sino también en la mucosa "no expuesta" más proximal²⁵. El reflujo ácido leve por encima del nivel del esfínter esofágico superior es deletéreo con evidencia de daño celular y actividad de pepsina. En esta zona existe una resistencia tisular inferior a la pepsina y al ácido, junto con una depleción de defensas laríngeas en respuesta al reflujo, tales como la anhidrasa carbónica III²⁶. Recientemente Johnston et al han demostrado que la pepsina es captada por las células epiteliales laríngeas incluso en el reflujo no ácido. Estos hallazgos podrían explicar por qué muchos pacientes tiene síntomas e inflamación asociados con el reflujo no ácido, y podría tener implicaciones importantes para el desarrollo de terapias nuevas para el reflujo aéreo, tales como los antagonistas del receptor de la pepsina y/o los inhibidores de la actividad de la pepsina²⁷.

Enfermedad respiratoria y reflujo a vía aérea

La tos puede provenir de cualquier lugar dentro del territorio del nervio vago. Si el RGE es el mecanismo primario en pacientes con tos crónica o es un mero factor agravante que contribuye a un reflejo tusígeno anormalmente elevado, ha sido materia de debate. Se ha demostrado la presencia de microaspiraciones en un número de pacientes con reflujo y una variedad de desórdenes pulmonares que incluyen la tos crónica²⁸ y se cree que el mecanismo es una pérdida de la mecanosensibilidad laríngea²⁹. La probabilidad de asociación sintomática (PAS), es decir, la asociación temporal cercana entre un evento de reflujo y un síntoma ha sido sugerida

como el algoritmo más fiable para establecer la asociación no aleatoria entre el RGE y la tos¹³. Estudios de asociación sintomática han demostrado que el reflujo ácido leve o no ácido es importante en la enfermedad respiratoria³⁰. La mayoría de los estudios de monitorización de impedancia esofágica han demostrado la ausencia de un incremento importante de eventos de reflujo en pacientes con tos crónica en comparación con controles normales. Sin embargo, Patterson et al sugirieron que los pacientes que tienen un PAS positivo en la monitorización de impedancia podrían tener más episodios de reflujo que sobrepasan el nivel del esfínter esofágico superior que aquellos pacientes con un PAS negativo³¹. A la inversa, la tos crónica causada por cambios en el gradiente de presión entre las cavidades abdominal y torácica durante la tos podría precipitar el reflujo y conducir a un ciclo vicioso de tos y reflujo³².

Ferrari et al estudiaron a 29 asmáticos que se sometieron a monitorizaciones del pH esofágico con la medición de eventos proximales y distales y a pruebas de provocación con inhalación de metacolina y capsaicina. Concluyeron que la inhibición de secreción ácida gástrica no influye en la hiperreactividad bronquial, pero en su lugar incrementa la sensibilidad tusígena y este efecto está relacionado con el reflujo proximal³³. Wu et al demostraron que la estimulación ácida esofágica en sujetos con tos crónica con asma leve persistente por sí sola incrementaba solamente la sensibilidad tusígena a la capsaicina, pero no inducía tos espontánea. Concluyeron que el RGE podría incrementar la respuesta tusígena cuando los asmáticos reciben estímulos nocivos en la vía aérea³⁴. Recientemente se ha sugerido una conexión unificada potencial entre el asma, la tos crónica y el RGE. Patterson et al mostraron niveles elevados de taquiquininas en el esputo de pacientes con asma y tos asociadas a reflujo ácido, y postularon que los nervios sensoriales respiratorios son activados por la acidificación de la mucosa esofágica¹⁴. Evidentemente, el exceso de taquiquininas en el medio respiratorio podría mediar la contracción del músculo liso, la secreción mucosa glandular, la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias en el árbol bronquial³⁵.

Manifestaciones clínicas

La ERGE se presenta con sensación de pirosis y regurgitación como síntomas principales típicos. En contraste, los síntomas de la vía aérea incluyen la ronquera, la tos crónica, la expectoración, las sibilancias, el estridor, la disnea, la sensación de cuerpo extraño, el carraspeo o aclaramiento de garganta y la disfonía. La reunión del Grupo de Consenso de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico de Montreal del año 2006 reconoció que la pirosis y la regurgitación son los síntomas comunes de la enfermedad por reflujo típico. Sin embargo, también expusieron que las manifestaciones de la ERGE incluyen síndromes esofágicos y extraesofágicos. El síndrome de tos por reflujo, el síndrome de laringitis por reflujo y el síndrome de asma por reflujo se designaron entre los síndromes extraesofágicos con una asociación establecida con la ERGE³⁶. La fisiopatología frecuentemente no depende del ácido y en consecuencia la terapia con inhibidores de la bomba de protones puede ser inefectiva. El RGE ocasiona tanto la ERGE como el RVA, aunque son dos enfermedades distintas.

La tos crónica y los síntomas laríngeos son las manifestaciones más comunes del RVA y mientras que algunos de estos pacientes también presentan pirosis y/o regurgitación, más de un tercio de los pacientes con RGE experimentan manifestaciones respiratorias exclusivamente³⁷. De los 185 pacientes consecutivos que acudieron a la Clínica de Tos Crónica de Hull con un diagnóstico de tos crónica, el 30% no presentaba pirosis por regurgitación ácida en el mes precedente. Irwin et al han sugerido que cuando el RGE produce tos puede existir la ausencia de clínica digestiva hasta en el 75% de las ocasiones³⁸.

El estudio Pro-GERD incluyó 6.215 pacientes que fueron seguidos durante dos años y encontró que los pacientes con síntomas respiratorios persistentes tuvieron puntuaciones significativamente mayores en el cuestionario ERGE³⁷. El apoyo a la premisa de que la tos crónica, la laringitis crónica o el asma por reflujo son procesos multifactoriales con el reflujo como posible factor agravante procede de ensayos terapéuticos en los que estas entidades mejoraron con el tratamiento de la enfermedad por reflujo³⁹⁻⁴². La coexistencia frecuente de tos crónica y la ERGE está bien establecida. Sin embargo, asegurar una asociación entre causa y efecto es más difícil por muchas razones, que incluyen la ocurrencia simultánea de las dos entidades, los problemas con las definiciones distintas de la ERGE, las limitaciones de equipamiento y la falta de ensayos controlados randomizados. Dadas estas dificultades no sorprende el hecho de que exista una disparidad de opinión entre las guías de las Sociedades Respiratorias y Gastroenterológicas sobre el nexo entre la ERGE y la tos crónica. La SEPAR en su normativa sobre la tos crónica menciona que el parámetro de mayor utilidad clínica para el diagnóstico de la tos asociada al RGE es la monitorización del pH esofágico y recomienda también como de gran utilidad diagnóstica la prueba terapéutica con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con síntomas típicos o atípicos de RGE⁴³.

La reciente encuesta Yorkshire evidenció que los pacientes con tos crónica poseían una fuerte asociación con patología gastrointestinal⁸. El mayor grado de asociación fue observado con la regurgitación más que con la pirosis, sugiriendo que el reflujo no ácido más que el ácido es un factor etiológico más importante en la tos crónica.

En la práctica clínica habitual, frecuentemente no está bien caracterizado el extenso rango de síntomas del RVA, en parte porque los síntomas no son descritos en la historia o debido a la falta de uso de cuestionarios apropiados^{44,45}. Si se realiza un cuestionario adecuado a los pacientes, la mayoría de ellos pueden ser diagnosticados exclusivamente en base a síntomas respiratorios tales como la disfonía, carraspeo, exceso de moco laríngeo y sensación de cuerpo extraño en garganta y tos. En un estudio que incluyó 47 pacientes con tos crónica y RGE comprobado, Everett et al demostraron que la pirosis clásica o la indigestión sólo estaba presente en un 63% de los pacientes. La tos que acompañaba la fonación o a la incorporación desde el decúbito y asociada al período de las comidas o con ciertos alimentos, el carraspeo, la disfonía, la disfagia y la sensación de cuerpo extraño en garganta, constituyen un complejo de síntomas que es característico de la tos por reflujo⁴⁶. El mismo estudio demostró que los síntomas de tos crónica pueden ser divididos en precipitantes de la tos que afectan el esfínter esofágico inferior, tales como la postura y la fonación, factores que causan apertura transitoria del esfínter esofágico inferior tales como comer y el período postprandial, y factores que señalan a la deposición extraesofágica del reflujo, tales como un cambio en la calidad de la voz y el goteo retrorinal.

La percepción de los episodios de reflujo es un tema muy complejo. Un factor importante es el nivel de sensibilidad neuronal de las vías respiratorias. Bredenoord et al⁴⁷ investigaron las características de los episodios de reflujo en pacientes con una probabilidad de asociación sintomática positiva con la exposición fisiológica ácida, y encontraron una mayor proporción de episodios de reflujo que alcanzaron el esófago proximal. Zerbib et al evaluaron los determinantes de la percepción de reflujo en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) con una clínica típica de síntomas por reflujo gastroesofágico (pirosis y/o regurgitación) a pesar de una dosis doble de IBP. La extensión proximal alta del reflujo es el único factor asociado con la percepción de reflujo en paciente con dosis doble de IBP. Sin embargo, en comparación con la regurgitación, la composición del reflujo, la sensibilización del esófago tras la exposición ácida y el aclara-

miento retardado del bolo alimenticio parecen jugar un papel en la percepción de pirosis⁴⁸.

Algunos pacientes con reflujo aéreo que no responden a la terapia medicamentosa presentan regurgitación pero desde el esófago proximal, no desde el estómago. Los síntomas del reflujo esofago-faríngeo son similares a las otras manifestaciones respiratoria del RGE y parece existir por alteración del volumen de aclaramiento y dismotilidad esofágica, pero no hay lesión ácida o péptica. El ochenta y cinco por ciento de estos pacientes había tenido un diagnóstico previo de enfermedad por reflujo ácido (reflujo laringofaríngeo o reflujo gastroesofágico) y fueron tratados sin éxito con inhibidores de la bomba de protones y/o mediante cirugía antirreflujo y el 15% tenía anomalías orofaríngeas fluoroscópicas. Todos los pacientes presentaron alteraciones fluoroscópicas esofágicas⁴⁹.

Pruebas diagnósticas

Muchos pacientes tienen hallazgos endoscópicos macroscópicos normales, de manera que la suma de una historia clínica precisa sobre el RVA, y una respuesta terapéutica positiva son los pilares del diagnóstico. Una prueba terapéutica prolongada con IBP en altas dosis era considerada una prueba diagnóstica de primera línea en aquellos pacientes con la sospecha de síntomas extraesofágicos relacionados con reflujo en base a estudios de monitorización de pH con IBP en casos refractarios². Sin embargo, no existe evidencia en ensayos controlados y los estudios no controlados muestran resultados con datos de confusión por la respuesta al placebo. Además, el valor diagnóstico de una prueba terapéutica con IBP ha sido pobre incluso en pacientes con síntomas clásicos de ERGE⁵⁰, y los estudios prolongados no son fiables debido a la ocurrencia de remisiones espontáneas.

Un metaanálisis concluyó que el tiempo de exposición ácida a nivel del esfínter esofágico superior distingue de forma fiable a pacientes con RLF de controles normales⁵¹. El empleo de la combinación de un examen laringoscópico y un test ambulatorio de pHmetría de 24 horas pueden incrementar la habilidad de identificar a aquellos pacientes con RLF, sin embargo, estos tests no son específicos^{52,53}. La monitorización de pH esofágico por sí sola no detecta todos los eventos de RGE, particularmente cuando el material de reflujo contiene poco ácido o carece de él. Por ejemplo, dos estudios recientes mostraron que la regurgitación y la tos son síntomas más frecuentemente asociados con reflujo gastroesofágico gaseoso no ácido^{54,55}. Otras metodologías han evolucionado hasta complementar la monitorización ambulatoria de pH para la detección y la caracterización del RGE. Los estudios de impedancia eléctrica intraluminal ofrecen el potencial de detectar y monitorizar el movimiento de líquido u aire dentro de la luz esofágica⁵⁶. La combinación de las técnicas de impedancia y monitorización de pH es mejor que el uso de cualquiera de ellas por separado²⁵. El término "reflujo débilmente ácido" es utilizado para describir episodios de reflujo en los cuales el nadir de pH se sitúa entre 4 y 7, y un pH de 7 es el valor de corte para un "reflujo débilmente alcalino" (es decir, el reflujo no ácido). De hecho, la mayoría de los episodios de reflujo está constituida por reflujos débilmente ácidos. Más aún, la tecnología de impedancia en voluntarios sanos demuestra que más de la mitad de los eventos de RGE no son detectados con estudios de pH y que el reflujo líquido alcanza el esófago medio y proximal en un 69% del tiempo, mientras que el gas (o más correctamente humos o vapor) llega casi siempre²². Tutuian et al^{54,57} mostraron que la mayoría de los episodios de reflujo en pacientes que siguen un tratamiento supresor del ácido son asintomáticos, y que los episodios de reflujo que se extienden proximalmente y tienen una composición mixta líquida-gaseosa se asocian de manera significativa con síntomas, sin importar si el pH es ácido (< 4) o no ácido (≥ 4). Otro análisis reciente de síntomas persistentes en pacientes

con tratamiento supresor de ácido detectado mediante monitorización de pH por impedancia mostró que el aclaramiento faríngeo o carraspeo, una característica típica del reflujo laringofaríngeo, fue el síntoma más común⁵⁸.

Sin embargo, el problema del diagnóstico objetivo del RVA persiste. Estudios realizados por Wo et al⁵⁹ y Cool⁶⁰ sugieren que no existe evidencia convincente de que la monitorización esofágica proximal de pH prediga la respuesta a terapia supresora ácida en pacientes con síntomas de RLF debido a que estas monitorizaciones sólo pueden medir el reflujo ácido líquido. Esto ha impulsado a varios investigadores a monitorizar la faringe. Los métodos originales para la medición del pH faríngeo fueron poco acertados debido a problemas técnicos tales como la reseca de la sonda y la acumulación de moco y alimentos. El sistema de medición Dx-pH (Dx-pH; Restech Corporation, San Diego, CA) es un dispositivo altamente sensible y mínimamente invasivo para la detección del reflujo ácido en la faringe posterior⁶¹. Este sensor detecta ácido aerosolizado o líquido, resiste el resacamiento y no se ve impedido por el contacto con líquidos o tejidos para su continuidad eléctrica. Ayazi S et al han mostrado las características del medio de pH de la orofaringe en sujetos sanos mediante la sonda Dx-pH. El score de pH faríngeo (RYAN) para un pH anormal (límite de 5,5 para la bipedestación y 5,0 para la posición supina) ha sido calculado de una manera similar al score esofágico de DeMeester⁶². Por otra parte, se ha desarrollado un sistema de puntuación alternativo basado en los cambios en el pH. Wiener et al¹ compararon la monitorización faringoesofágica tradicional de 24 horas con la monitorización por Dx-pH en 15 pacientes con síntomas extraesofágicos. Todos los eventos medidos con el método Dx-pH fueron precedidos y estaban asociados con caídas del pH esofágico distal de manera anterógrada progresiva. Sin embargo, los estudios orofaríngeos con la sonda Dx-pH mostraron un gradiente creciente de pH desde el esófago distal hasta la orofaringe. La orofaringe habitualmente presenta un pH débilmente ácido, raramente con un pH inferior a 4. Esto podría ayudar a explicar porqué los intentos previos de distinguir sujetos normales del subgrupo de pacientes con síntomas atípicos utilizando valores de corte cuantitativos de pH < 4 no han sido fiables.

Recientemente se han desarrollado otros marcadores objetivos del RLF tales como la detección de pepsina en muestras clínicas de la vía aérea superior o inferior. Knight et al⁶³ demostraron que el inmunoensayo de pepsina en la saliva tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89% para el diagnóstico del RLF.

Tratamiento

Las manifestaciones extraesofágicas del reflujo generalmente se tratan mediante la combinación de consejos higienicodietéticos (cambios en la dieta y modificaciones conductuales) y la terapia medicamentosa. Datos recientes confirman que la obesidad es un factor de riesgo bien establecido para el RGE⁶⁴. Los alimentos y las bebidas que contienen cafeína deben ser evitados debido a su actividad sobre los esfínteres esofágicos. Las bebidas carbonatadas producen distensión gástrica, un estímulo poderoso para la ocurrencia de RTTEEL. Por otro lado, el consumo de bebidas ácidas puede reactivar la pepsina cuando el reflujo es débilmente ácido. La nicotina estimula la producción ácida y precipita las RTTEEL, de manera que debería evitarse el fumar. Se aconseja comer porciones más pequeñas de alimentos a lo largo del día en vez de porciones grandes. Algunos pacientes también podrían beneficiarse de elevar el cabecero de la cama para ayudar a prevenir el reflujo nocturno de contenido gástrico.

La terapia con IBP es considerado el pilar fundamental en el tratamiento farmacológico en todo el espectro del RGE. Chang et al examinaron la base de datos Cochrane de pacientes con tos relacionada con RGE⁶⁵ y concluyeron que se necesitan más estudios

randomizados, controlados y de diseño paralelo. Los ensayos con tratamientos empíricos con IBP como sugieren las guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) y de la *British Thoracic Society* (BTS)^{66,67} deberían ser restringidos a aquellos pacientes con dispepsia significativa. La respuesta de otros síntomas de vía aérea a la terapia antiácida oscila entre el 60 y el 98% en estudios no controlados^{68,69}, resultados similares a aquellos hallados en la tos crónica. Los pacientes con sospecha de RVA que no responden al tratamiento de supresión ácida suelen derivarse a otras unidades para progresar con estudios diagnósticos. La esofagogastroduodenoscopia tiene una sensibilidad muy baja en pacientes con tos por reflujo⁷⁰.

La monitorización de 24 horas del pH en sujetos asmáticos ha mostrado que hasta el 80% presenta un reflujo ácido anormal⁷¹. El grupo *Asthma Clinical Research Centers* de la *American Lung Association* estudió pacientes asmáticos con mal control sintomático que ya recibían tratamiento con corticoides inhalados y que no presentaban los síntomas típicos asociados al reflujo. No encontraron mejoría del control del asma tras añadir una dosis de esomeprazol cada 12 horas durante 6 meses. En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, los pacientes fueron sometidos a una monitorización ambulatoria de pH de 24 horas antes de iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 40% de los pacientes padecía un reflujo ácido anormal, sin embargo no presentaron una tendencia de responder mejor a la terapia con IBP que los pacientes con monitorizaciones normales del pH⁷². Los autores concluyeron erróneamente que el reflujo no era un problema significativo en el asma de difícil control, cuando en realidad sus datos sólo apoyan la idea de que el reflujo ácido no es importante. Las guías actuales sugieren que un intento terapéutico con IBP es válido, sin embargo estos resultados no demuestran una mejoría de los síntomas asmáticos⁷³. Una situación similar ocurre en la laringitis por reflujo. Qadeer et al y Vaezi et al encontraron que no había diferencias significativas en la resolución de síntomas o signos laríngeos de reflujo laringofaríngeo entre aquellos pacientes que recibían tratamiento con IBP o aquellos que recibían placebo^{74,75}. No obstante, en ambos casos, tanto en el asma como en la laringitis por reflujo, hay tres hechos fisiopatológicos que no se han considerado:

- 1) El efecto de la pepsina y otros mediadores proinflamatorios sobre el epitelio en el reflujo no ácido²⁷,
- 2) La distensión esofágica y la estimulación de inflamación neuronal que no es mitigada por los IBP⁷⁶, y
- 3) La motilidad esofágica inefectiva como parte del reflujo esofágico refractario al tratamiento debido a la presencia de ácido gástrico nocturno⁷⁷.

El EEI juega un papel crucial en el mantenimiento de la barrera mecánica necesaria para la prevención del RGE. Los RTTEEL han sido reconocidos como el mecanismo de base fundamental del RGE, y pueden representar un importante objetivo terapéutico. Estudios preclínicos han identificado varios objetivos para la modificación farmacológica de RTTEEL. La inhibición de la ocurrencia de RTTEEL y RGE mediados por atropina podría estar en relación con un bloqueo colinérgico central⁷⁸. Blackshaw investigó varios aspectos de las RTTEEL en hurones y determinó que los mecanorreceptores gástricos vagales son un objetivo óptimo para la intervención terapéutica farmacológica. Su respuesta a la distensión es potentemente inhibida por los antagonistas de receptores del ácido gamaaminobutírico tipo B (GABA) y antagonistas de los receptores del glutamato metabotrópico tipo 5 (mGluR5). Estos efectos inhiben la ocurrencia de RTTEEL y reflujo en modelos animales y humanos. Estudios clínicos indican que ambos tipos de medicamentos podrían tener una aplicación potencial en el tratamiento del RGE⁷⁹. El baclofeno, un antagonista GABA típico, inhibe la frecuencia de RTTEEL en más del 50%⁸⁰. El mayor problema con el baclofeno

es la limitación de su uso en la práctica clínica debido a la mala tolerancia de sus efectos secundarios. El lesogaberan es un agonista potente de GABA (B). *In vitro* es captado por los receptores GABA (B), manteniendo unos niveles extracelulares bajos en el sistema nervioso central, evitando así los efectos secundarios neurológicos. En ensayos clínicos de fases I y II, el tratamiento con lesogaberan ha sido bien tolerado y ha resultado en una reducción sustancial de episodios de reflujo debido a la reducción de las RTTEI⁸¹.

La metoclopramida y la domperidona son antagonistas dopaminérgicos que también han sido utilizados como agentes procinéticos para la dismotilidad gastrointestinal. Poe y Kallay descubrieron en 214 pacientes con tos crónica que 56 tenían tos relacionada con RGE. Veinticuatro de los 56 pacientes respondieron a la terapia única con IBP. Dieciocho de los pacientes restantes mejoraron con la adición de metoclopramida o cisaprida⁸². Con la salida de la cisaprida del mercado americano en el año 2000, fue necesario utilizar la metoclopramida, el betanecol o la eritromicina en la terapia procinética para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Sifrim et al estudiaron los efectos de la azitromicina (grupo de los antibióticos macrólidos) sobre el reflujo gastroesofágico y observaron que reducía el contenido esofágico de ácido y la exposición de volumen así como el número de eventos de reflujo proximal en pacientes con trasplante pulmonar⁸³. Además, la azitromicina disminuye la concentración de ácidos biliares encontrados en el lavado broncoalveolar de estos pacientes, sugiriendo así que el RGE y el riesgo de aspiración se reducen con la azitromicina⁸⁴.

El reflujo no ácido persistente y la aspiración puede conducir a la inflamación de la vía aérea inferior y al broncoespasmo. Los procedimientos quirúrgicos o endoscópicos antirreflujo proveen una barrera mecánica a todos los tipos de reflujo: ácido, no ácido o gaseoso⁸⁵. La efectividad de la funduplicatura en el tratamiento de síntomas del reflujo clásico está bien documentada, pero el papel de la cirugía en el alivio de síntomas del reflujo extraesofágico es menos claro. En dos estudios a largo plazo de pacientes que padecían pirosis o regurgitación y fueron sometidos a una funduplicatura, se observó una mejoría de los síntomas respiratorios en un porcentaje de entre el 65 al 75% de los pacientes^{86,87}. Recientemente Kaufman et al analizaron los resultados a largo plazo tras la cirugía laparoscópica antirreflujo (CLAR) para el tratamiento de desórdenes respiratorios asociados al RGE. En su serie fueron evaluados 129 pacientes con síntomas de vía aérea (tos, ronquera, sibilancias, dolor de garganta y disnea) para la valoración de la indicación de CLAR debido a la escasa respuesta de síntomas respiratorios a la medicación con dosis altas. La CLAR mejoró los síntomas respiratorios asociados al RGE en el 70% de pacientes y la monitorización de pH faríngeo identificó a aquellos pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarían de una CLAR⁸⁸. El estudio de la pepsina en la vía respiratoria podría ayudar a distinguir la aspiración de material de reflujo, de la aspiración directa causada por una deglución incoordinada⁸⁹.

Una revisión sistemática de la cirugía para el reflujo extraesofágico⁹⁰ analizó 25 estudios con una proporción muy variable (15-95%) de respuestas favorables tras la funduplicatura. En nuestra experiencia de pacientes en quienes la funduplicatura no mejora los síntomas respiratorios hemos observado la persistencia de reflujo gaseoso medida mediante el Dx-pH (datos no publicados). Deben realizarse más amplios ensayos prospectivos multicéntricos comparando los tratamientos médicos y quirúrgicos aplicando criterios diagnósticos estandarizados para el reflujo aéreo para delimitar mejor las indicaciones de la cirugía del RVA.

El reflujo en otras enfermedades respiratorias

La aspiración de pequeñas cantidades del contenido nasofaríngeo puede ocurrir en la mitad de adultos por lo demás sanos, tal como lo demuestran estudios gamagráficos pulmonares⁹¹. En

pacientes con síntomas respiratorios de etiología inexplicada, la manometría esofágica y la monitorización de pH de 24 horas identificará a un subgrupo con aspiraciones clínicamente significativas⁹². Estos pacientes sufren de una disfunción panesofágica motora que afecta las tres barreras contra la aspiración: el esfínter esofágico inferior, el "mecanismo esofágico de bomba por peristaltismo" y el esfínter esofágico superior. A pesar de que no existen datos específicos sobre el tema, los pacientes que padecen enfermedades pulmonares avanzadas toleran peor los eventos aspirativos que los individuos sanos. Los pacientes con EPOC exhiben una coordinación alterada del ciclo respiratorio con la deglución. Una coordinación alterada de la respiración-deglución podría incrementar el riesgo de aspiración en pacientes con EPOC avanzado, pudiendo contribuir a las exacerbaciones⁹³. Además estos pacientes podrían estar afectados adicionalmente por una ERGE y presentar colonizaciones bacterianas secundarias⁹⁴.

El RGE es común en pacientes con asma y EPOC. El incremento en el trabajo respiratorio así como el aplanamiento diafragmático y un incremento en la presión intraabdominal y en la presión intratorácica negativa podrían facilitar el reflujo de contenido gástrico. Además, la teofilina, los agonistas beta-2 y los corticoides orales pueden disminuir el tono del esfínter esofágico inferior e incrementar el tiempo de contacto esofágico con el ácido⁹⁵. Un trabajo publicado recientemente que analiza la incidencia de comorbilidades sobre el control de pacientes asmáticos menciona que los pólipos nasales, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y también el RGE fueron más frecuentes en el grupo de asma de mal control respecto al de asma bien controlada⁹⁶. En cuanto a la EPOC Kempainen et al mostraron una prevalencia del 57% de RGE en 41 pacientes con EPOC sometidos a una monitorización con sonda dual de pH esofágico de 24 horas. El 15% de los pacientes con RGE tenían reflujo proximal a pesar de tener resultados distales normales con la sonda. Sólo un tercio reportó pirosis y/o regurgitación⁹⁷. De la misma manera, Casanova et al describieron una prevalencia del 62% de RGE en pacientes con EPOC grave, aunque más de la mitad no reportó ningún síntoma típico de reflujo⁹⁸. El reflujo no ácido no fue evaluado en este estudio. El tratamiento del reflujo no ácido podría resultar en una mejoría significativa de los síntomas del EPOC. Eryuksel et al realizaron un estudio en pacientes con EPOC, intentando definir la frecuencia de RLF, sus efectos sobre los síntomas de EPOC y analizar los resultados de su tratamiento. Después de instaurar el tratamiento, se notó una mejoría significativa del índice sintomático de EPOC, del índice sintomático de RLF y en los hallazgos exploratorios del examen laríngeo en pacientes con RLF⁹⁹.

Actualmente, el RGE asociado al sueño es infravalorado desde un punto de vista clínico¹⁰⁰. Johnson et al realizaron un ensayo controlado con placebo utilizando esomeprazol 40 mg, 20 mg o placebo durante 6 semanas en 75 adultos con alteraciones del sueño asociadas al RGE. Después de 4 semanas, el 73% de los pacientes tratados con esomeprazol presentaron una resolución de sus anomalías del sueño asociadas al RGE y con ambas dosis del fármaco se obtuvieron una mejora de la calidad de sueño, reducción de horas de trabajo perdidas e incremento de productividad laboral¹⁰¹. Sin embargo, otro estudio mostró que los cambios compensatorios de las presiones a nivel del esfínter esofágico superior y de la unión gastroesofágica previenen el reflujo¹⁰², incluso a pesar de la disminución de la presión esofágica durante los eventos de apnea obstructiva del sueño (AOS). Una publicación reciente ha sugerido una asociación entre la tos crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Un número determinado de pacientes mejoró tras iniciar el tratamiento para la apnea del sueño junto con otras terapias para la tos crónica¹⁰³. El impacto de la AOS sobre la ocurrencia y la perpetuación de la tos crónica debe ser evaluada prospectivamente en estudios futuros¹⁰⁴.

En un estudio de 65 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), el 83% presentaba una exposición ácida esofágica distal y/o proximal anormal¹⁰⁵. Los autores también demostraron que el RGE en pacientes con FPI frecuentemente es clínicamente silente, porque sólo el 47% de ellos presentan los síntomas clásicos. Además, la dosis estándar de IBP puede no suprimir el RGE ácido. Se necesitan urgentemente otros estudios para determinar si el RGE ácido anormal representa un factor de riesgo importante para el desarrollo o la progresión de la FPI. En pacientes con fibrosis quística se ha observado un incremento de RGE no secundario a la tos. El RGE ácido es común, pero también puede existir un RGE débilmente ácido. Un porcentaje significativo de pacientes con fibrosis quística tiene un riesgo de aspiración gástrica¹⁰⁶.

El RGE está fuertemente asociado con el desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) después del trasplante pulmonar primario. La sensibilización al colágeno V está asociada a reflujo y SBO y podría jugar un papel intermediario en la patogénesis del SBO. Se necesitan ensayos que empleen el estudio de reactividad a colágeno V para determinar el impacto de los procedimientos antirreflujo en pacientes con trasplante pulmonar y FPI¹⁰⁷. Recientemente se realizó un análisis con el objetivo de determinar si los niveles elevados de pepsina en el lavado broncoalveolar de sujetos sometidos a trasplante pulmonar están relacionados con el rechazo. Se observó que los niveles más altos de pepsina se presentaron en pacientes con una rechazo vascular agudo³. Hasta el 50% de pacientes con trasplante pulmonar desarrolla el SBO dentro de los primeros 5 años después del trasplante. Una alta prevalencia de RGE y aspiración de contenido gástrico ha sido descrita después del trasplante pulmonar. El reflujo y la aspiración también han sido implicados en el desarrollo de SBO y se ha propuesto la cirugía antirreflujo para su prevención y tratamiento. Sin embargo, la relación causal con el SBO y el impacto del reflujo sobre la supervivencia en el trasplante pulmonar debe ser investigado con mayor detalle.

Conclusiones

El desplazamiento del contenido gástrico y duodenal, desde el estómago a través del esófago hasta la laringofaringe y las vías aéreas superior e inferior, puede conducir a distintas entidades clínicas tales como la pirosis, la regurgitación, la ronquera, la tos crónica, la sensación de cuerpo extraño en garganta, la sinusitis, el broncospasmo y la disnea crónica. El escaso reconocimiento del reflujo a vía aérea como la entidad clínica causante de estos síntomas continúa siendo un problema mayor. La detección del reflujo a vía aérea mediante nuevas técnicas tales como la determinación de la presencia de pepsina en las secreciones respiratorias de la vía aérea o la existencia de sondas faríngeas más sensibles ha abierto nuevas perspectivas. La investigación de los reflejos neuronales esofagobronquiales es un área prometedora de investigación dado que la inflamación neurogénica podría explicar el mecanismo de producción de síntomas cuyo origen hasta la fecha sigue siendo desconocido. Recientes estudios sugieren que el RGE juega un papel importante en la tos crónica, pero el papel del reflujo en la laringitis crónica y el asma está menos claro y se necesitan ensayos futuros para identificar el subgrupo de individuos con síntomas de reflujo extraesofágico que podrían beneficiarse del tratamiento con IBP, de otras modalidades farmacológicas con la RTTEEL como diana o del tratamiento quirúrgico antirreflujo.

En los humanos, la anomalía evolutiva en el tracto aerodigestivo favorece el tránsito del contenido gástrico y duodenal fuera del estómago. Nuestra habilidad única de hablar nos ha hecho propensos a la aspiración. Neumólogos, otorrinolaringólogos y gastroenterólogos son cada vez más conscientes de la importancia fisiopatológica y clínica, del eje ahorquillado que comunica el estómago y los pulmones a través de la laringofaringe.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se expresa especial agradecimiento a la Dra. Carolin Wagner del Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal por su inestimable ayuda en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

- Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Banker CH, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *Journal of Voice*. 2009;23:498-504.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. 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;127:32-5.
- Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1298-303.
- Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Ped Surg*. 2006;41:289-93.
- Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verlenden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:141-8.
- Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24:116-21.
- El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113:755-60.
- Ford AC, Forman D, Mosyedy P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*. 2006;61:975-9.
- Rhul CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory diseases following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Am J Epidemiol*. 2001;114:477-83.
- Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al. The relation between gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study. *Chest*. 2006;129:1051-6.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabelleck K, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1515-20.
- Laitman J, Reidenberg JS. The human aerodigestive tract and gastroesophageal reflux: and evolutionary perspective. *Am J Med*. 1997;103:25-8S.
- Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim J. Improved diagnosis of gastroesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:723-32.
- Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, Heaney LG, McGarvey LP. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax*. 2007;62:491-5.
- Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:1114-6.
- Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower oesophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux in the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13:503-9.
- Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2529-32.
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Han A, Kahrilas PJ. Upper sphincter function during transient lower oesophageal sphincter relaxation (TLOSR): it is mainly about microbursts. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:203-10.
- Bansal A, Kahrilas PJ. Has high-resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:344-51.
- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility is an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2000;110:1462-6.
- Kastelik JA, Redington AE, Aziz I, Buckton GK, Smith CM, Dakkak M, et al. Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax*. 2003;58:699-702.
- Balaji NS, Blom D, DeMeester TR, Peters JH. Redefining gastroesophageal reflux. *Surg Endosc*. 2003;17:1380-5.
- Kawamura O, Aslam 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.

24. Oh DS, Hagen JA, Fein M, Bremner CG, Dunst CM, DeMeester SR, et al. The impact of reflux composition on mucosal damage and esophageal function. *J Gastroenterol Surg.* 2006;10:787-97.
25. Sifrim D, Castell S, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-esophageal reflux monitoring: review and consensus report of a detection and definitions of acid, non acid as gas reflux. *Gut.* 2004;53:1024-31.
26. Johnston N, Bulmer D, Gill G, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:481-91.
27. Johnston N, Samuels TL, Blumin JH. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:677-85.
28. Jack CL, Walshaw MJ, Tran J, Hind CR, Evans CC. Twenty-four-hour tracheal pH monitoring, a simple and non hazardous investigations. *Respir Med.* 1994;88:441-4.
29. Phua SY, McCarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastroesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60:488-91.
30. Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D. Cough and gastroesophageal reflux: From the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:135-8.
31. Patterson N, Meinie I, Rafferty G, McCarvey L, Heaney L, Tutuian R, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:414-9.
32. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varennes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:449-64.
33. Ferrari M, Benini L, Brotto E, Locatelli F, De Loiro F, Bonella F, et al. Omeprazole reduces the response to capsaicin but not to metacholine in asthmatics patients with proximal reflux. *Scan J Gastroenterol.* 2007;42:299-307.
34. Wu DN, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifugi Y, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest.* 2002;122:505-9.
35. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol.* 2001;125:145-54.
36. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of the gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20.
37. Jaspersen D, Laenz J, Willich SN, Kulig M, Nocon M, Leodolter A, et al. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Dig Liver Dis.* 2006;38:233-8.
38. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A Consensus Panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;114:1335-81S.
39. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J.* 2000;16:633-8.
40. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Prospective trial of omeprazole in the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med.* 1994;96:321-6.
41. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest.* 1998;114:275-83.
42. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics with gastro-oesophageal reflux: Long term results of a randomised trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:987-99.
43. De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, et al. Tos crónica. Normativa Separ. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:236-45.
44. Pontes P, Tiago R. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14:138-42.
45. Karkos PD, Benton J, Leong SC, Karkanevatos A, Badran K, Srinivasan VR, et al. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:513-7.
46. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med.* 2007;101:345-8.
47. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2470-5.
48. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut.* 2008;57:156-60.
49. Belafsky PC, Rees CJ, Rodríguez K, Pryor JS, Katz PO. Esophagopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:57-61.
50. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJ. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1377-84.
51. Merati AL, Lim HJ, Uluualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurement in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:177-82.
52. Vaezy MF. Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. *Am J Med.* 2003;115:975-1045.
53. Oelschlager BK, Chang L, Pope 2nd CE, Pellegrini CA. Typical GERD, symptoms and esophageal pH monitoring are not enough to diagnose pharyngeal reflux. *J Surg Res.* 2005;128:55-60.
54. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
55. Zerbib F, Roamn S, Ropert A, des Varannes SB, Poudroux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptoms analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1956-63.
56. Nguyen HN, Silny J, Matern S. Multiple intraluminal electrical impedance-metry for recording of upper gastrointestinal motility. Current results and further implications. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:306-17.
57. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1090-6.
58. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Vela MF, Castell D. An analysis of persisting symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:521-4.
59. Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. Double-blind placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1972-8.
60. Cool M, Poelsmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2317-23.
61. Wolf E. Self-condensing pH sensor. US Patent Number 7,166,201. January 23, 2007. Sierra Medical Technology, Inc.
62. Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JA, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1422-9.
63. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005;115:1473-8.
64. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354:2340-8.
65. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD 004823. Review.
66. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinically practice guidelines. *Chest.* 2006;129 Suppl 1:S80-94.
67. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.* 2007;29:1256-76.
68. Qadeer MA, Philips CO, López AR, Steward DL, Noordzij JO, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GER-related laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646-54.
69. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope.* 2005;115:1230-8.
70. Baldi F, Capiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Rodar E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily dose of lansoprazole. *World J Gastroenterol.* 2006;12:82-8.
71. Parsons JP, Mastronade JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:60-3.
72. Mastronade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-99.
73. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120 Suppl 5:S94-138.
74. Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005;115:1947-52.
75. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope.* 2006;116:254-60.
76. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:S45-48.
77. Fouad YM, Katz PO, Castell DO. Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1467-71.
78. Fang JC, Sarosiek I, Yamamoto Y, Liu J, Mittal RK. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. *Gut.* 1999;44:603-7.
79. Blackshaw LA. New insights in the neural regulation of the lower oesophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12 Suppl 1:33-9.
80. Holloway RH. Systemic pharmacomodulation of transient lower sphincter relaxations. *Am J Med.* 2001;111:178S-85.
81. Bredenoord AJ, Lesogaberan, a GABA (B) agonist for the potential treatment of gastroesophageal reflux disease. *Drugs.* 2009;12:576-84.
82. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest.* 2003;123:679-84.
83. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BM, Verleden G, Van Raendonck D, Dupont L, et al. The macrolide antibiotic azithromycin reduces gastroesophageal reflux in lung transplant patients. *Gastroenterology.* 2007;132:A594.

84. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde BM, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM, et al. Azithromycin reduces bile acid aspiration in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:S124.
85. Todd JA, Basu KK, de Caestecker JS. Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodenogastro-oesophageal reflux in Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:969–75.
86. Booth MI, Jones L, Stratford J, Dehn TC. Results of laparoscopic Nissen fundoplication at 2–8 years after surgery. *Br J Surg*. 2002;89:476–81.
87. Oelschlager BK, Pellegrini CA. Minimally invasive surgery for gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2001;11:341–9.
88. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga M, Cahill CA, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorders. *Surg Endosc*. 2006;20:1824–30.
89. Krishnan U, Mitchell JD, Messina I, Day AS, Bohane TD. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:303–8.
90. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18:789–96.
91. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subject. *Chest*. 1997;111:1266–72.
92. Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA. Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. *Am J Surg*. 1992;163:401–6.
93. Gross RD, Atwood Jr CW, Ross SB, Olszewski JW, Eichhorn KA. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:559–65.
94. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*. 2010;137:326–32.
95. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:251–9.
96. Pérez de Llano LA, Carballada F, Castro O, Pizarro M, Vázquez M, Baloira A. Relación entre presencia de comorbilidad y control del asma. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:508–13.
97. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest*. 2007;131:1666–71.
98. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martín JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease with severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:841–5.
99. Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, Kocak I, Celikel T. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1267–71.
100. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1487–93.
101. Jonhson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazol on night time heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomised placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1914–22.
102. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastro-oesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137:769–76.
103. Chang KKY, Ing AJ, Laks L, Cossa G, Rogers P, Birring SS. Chronic cough in patients with sleep disorders breathing. *Eur Respir J*. 2010;35:368–72.
104. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough*. 2010;6:2–7.
105. Raghu G, Freudenerger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27:136–42.
106. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas B, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2008;57:1049–55.
107. Bobadilla JL, Jankowska-Gan E, Xu Q, Haynes LD, Muñoz del Río A, Meyer K, et al. Reflux induced collagen type V sensitization: potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest*. 2010;138:363–70.