

## Laringitis por reflujo: ¿mito o realidad?

José María Remes-Troche,<sup>\*,\*\*</sup> Amyra Ali Azamar-Jacome<sup>\*\*</sup>

### RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es un trastorno gastrointestinal frecuente que representa una de las causas de consulta más comunes en medicina general y gastroenterología. Está descrito que la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede asociarse a manifestaciones otorrinolaringológicas como laringitis, tos crónica, odinofagia, escurrimiento nasal posterior y asma. En su fisiopatología se involucran mecanismos directos e indirectos, considerándose al ácido como el agente más nocivo, aunque otras sustancias pueden lesionar las estructuras laríngeas como pepsina, moco y contenidos duodenales. El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico laríngeo se basa en las respuestas a cuestionarios específicos, laringoscopia y la pHmetría ambulatoria de 2 canales. Independientemente del método diagnóstico empleado, cuando se asume que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es causa de síntomas laríngeos, en la actualidad el uso de medicamentos que suprimen el ácido (especialmente IBPs) constituye la piedra angular del tratamiento, aunque los resultados clínicos sobre su efectividad son muy controversiales. En la presente revisión se analizan los aspectos más controversiales respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones laríngeas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

**Palabras clave:** laringitis, reflujo, mito, realidad.

### ABSTRACT

Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a frequent gastrointestinal disorder that has become one of the most common conditions presenting in general and gastroenterology practice. Recently, it has been described that GERD may have otolaryngological manifestations such as laryngitis, chronic cough, odynophagia, posterior nasal drip and asthma. Several pathophysiological mechanisms have been described, but abnormal acid exposure is the most important. However, there is evidence that other substances can damage laryngeal structures, such as pepsin, mucus and duodenal content). Laryngeal GERD is diagnosed by using specific questionnaires, or by the presence of laryngeal signs in the laryngoscopy or by the detection of abnormal acid exposure using a dual ambulatory pH monitoring. Suppressing acid secretion drugs (specifically PPI's) represent the gold standard therapy when laryngeal symptoms are related to GERD. However, the evidence regarding the effectiveness of PPI's in laryngeal GERD are controversial. In this review, we analyze the most relevant issues regarding the pathophysiology, diagnosis and treatment of laryngeal GERD.

**Key words:** reflux, laryngitis, myth, reality.

Se estima que 40% de los adultos tienen pirosis y/o regurgitación al menos una vez al mes, 20% al menos una vez a la semana y 7% diariamente.<sup>1,2,3</sup> La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa una de

las causas más comunes de consulta al médico general y al gastroenterólogo. La mayoría de estos pacientes consumen en algún momento medicamentos que inhiben la secreción gástrica de ácido, por lo que el impacto socio-económico de esta enfermedad es elevado.<sup>4</sup> Además, la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene un significativo impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes ya que la persistencia de los síntomas afecta frecuentemente el desempeño de sus actividades laborales y sociales.

En la última década ha habido importantes avances diagnósticos y terapéuticos que han permitido un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y determinar que esta enfermedad es una entidad clínica heterogénea que incluye una variedad de síntomas y situaciones clínicas, ya que además de la pirosis y regurgitación, los pacientes presentan otros síntomas asociados como dolor torácico no cardíaco y manifestaciones laríngeas y pulmonares.

\* Investigador titular de tiempo completo, Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

\*\* Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés, Veracruz, Ver.

Correspondencia: Dr. Jose María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, colonia Flores Magón, Veracruz 91400, Ver. Correo electrónico: joremes@uv.mx, jose.remes.troche@gmail.com  
Recibido: 25 de junio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Remes-Troche JM, Azamar-Jacome AA. Laringitis por reflujo: ¿mito o realidad? Med Int Mex 2010;26(6):573-582.

De acuerdo al consenso de expertos realizado en Montreal en el 2006,<sup>5</sup> en donde se define que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es “una condición que se desarrolla cuando el contenido gástrico refluye causando síntomas y/o complicaciones”, existen asociaciones bien establecidas de síntomas extra-esofágicos a enfermedad por reflujo gastroesofágico como el asma, laringitis, tos y erosiones dentales. En la presente revisión analizaremos la evidencia disponible respecto al papel de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus manifestaciones laringeas, considerando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existe múltiple evidencia que demuestra que la enfermedad por reflujo gastroesofágico causa signos y síntomas laringeos (Cuadro 1), y a esta entidad se le ha denominado laringitis por reflujo, reflujo atípico, reflujo extra-esofágico, o reflujo laringo-faríngeo.

En la actualidad, se estima que cerca de 4-10% de las consultas de otorrinolaringología son debidas a molestias laringeas probablemente asociadas a enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>6</sup> La prevalencia de este diagnóstico se ha incrementado en los últimos años.<sup>7</sup> Los síntomas comunes de presentación incluyen pirosis, ardor de garganta, carraspera, tos crónica, globo faríngeo, disfagia, sensación excesiva de flemas, odinofagia y escurrimiento nasal posterior. Sin embargo, es pertinente enfatizar que estos síntomas no son específicos ya que también pueden presentarse en pacientes con exposición a agentes irritantes como el tabaco, el humo y otros alérgenos.

**Cuadro 1.** Signos y síntomas potencialmente asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico laringeo

<i>Signos</i>	<i>Síntomas</i>
• Edema laríngeo	• Disfonía
• Hiperemia laríngea	• Ronquera
• Empedrado en faringe posterior	• Ardor de garganta
• Cambios interarritenoideos	• Otalgia
• Granulomas	• Aclaramiento excesivo
• Úlceras por contacto	• Tos crónica
• Pólipos laríngeos	• Globo faríngeo
• Edema de Reinke	• Disfagia
• Estenosis subglótica	• Escurrimiento posterior
• Apnea	• Apnea
• Cáncer de laringe	• Laringospasmo
	• Asma

La ronquera asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes vistos en la consulta de otorrinolaringología. Varios estudios en pacientes con ronquera que no respondían al tratamiento convencional, demostraron que en el 55-79% de los casos se presentaba reflujo ácido, esto demostrado por pHmetría ambulatoria de 24 horas.<sup>8</sup> La laringitis crónica y el ardor de garganta difícil de tratar están asociados con reflujo ácido hasta en el 60% de los casos.<sup>9</sup> La enfermedad por reflujo gastroesofágico ocupa el tercer lugar como causa de tos crónica, únicamente después de los problemas sinusales y asma, siendo responsable del 20% de los casos.<sup>10,11</sup> El globo faríngeo (sensación de cuerpo extraño en la garganta más pronunciado entre comidas y que desaparece en las noches) tiene su origen en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 25-50% de los casos.<sup>12</sup> Finalmente, el cáncer laríngeo ha sido asociado a enfermedad por reflujo gastroesofágico en buen número de series de casos.<sup>13</sup>

Sin embargo, la relación causa-efecto entre enfermedad por reflujo gastroesofágico y los signos y síntomas laringeos está lejos de ser establecida, y sigue siendo muy controversial. Muchos pacientes diagnosticados inicialmente con enfermedad por reflujo gastroesofágico como causa de sus signos laríngeos no presentan exposición ácida anormal durante el monitoreo del pH, y más aún no responden sintomáticamente a la supresión ácida agresiva. En estos casos es habitual que el otorrinolaringólogo argumente que la supresión ácida no es adecuada o que otros agentes diferentes al ácido (bilis, gas, enzimas pancreáticas, etc.) son responsables de signos y síntomas. Por otra parte, el gastroenterólogo asume que seguramente existen otros agentes irritantes diferentes a la enfermedad por reflujo gastroesofágico que causan dicha sintomatología. Esta controversia resulta en un incremento considerable de costos ya que se realizan pruebas y se prescriben tratamientos inapropiados, además de que resulta en una gran frustración por parte de los médicos y en confusión e insatisfacción por parte de los pacientes. Entonces, si bien se sugiere que existe una asociación probable entre laringitis y reflujo, porque al momento de analizar dicha relación en la práctica clínica los resultantes son poco contundentes. Existen áreas en donde la evidencia ha mostrado resultados tan variables que merecen la pena analizarse de forma independiente.

## FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos potenciales por los cuales la enfermedad por reflujo gastroesofágico contribuyen a los signos y síntomas extra-esofágicos involucran mecanismos directos (aspiración) o indirectos (mediados neuralmente).<sup>14</sup> Por ejemplo, se cree que el reflujo provoca tos debido a que existe reflujo esofágico que asciende hasta la laringe, faringe o incluso el árbol bronquial irritando de forma local provocando así el reflejo de la tos. También puede deberse a que aunque existe reflujo patológico solo localizado en el esófago distal, esto desencadena un reflejo esófago-traqueo-bronquial el cual es mediado por el nervio vago. En el caso de la laringitis por reflujo, los mecanismos son similares, pero se sabe que la mucosa laringe es más sensible al ácido que otras estructuras.

Aunque se asume que el ácido es el agente más nocivo para las estructuras laríngeas, existen otras sustancias que también pueden lesionar estas estructuras como la pepsina, el moco, los contenidos duodenales (las sales biliares y las enzimas pancreáticas).<sup>14,15</sup> En la práctica es muy difícil determinar si los síntomas son resultado de la exposición de un solo agente, ya que normalmente lo que refluye del estómago al esófago es una mezcla del 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, el consumo crónico de alcohol, el abuso de la voz o escurrimiento nasal posterior.<sup>14</sup>

Estudios en animales han demostrado que el ácido y la pepsina causan inflamación, irritación y ulceración de las estructuras laríngeas.<sup>6,16</sup> Aunque no existen estudios respecto al potencial nocivo de las sales biliares y la tripsina en la laringe, no se ha podido determinar el verdadero papel que juegan estas sustancias. Si se considera que solo 54% de los pacientes con sospecha de reflujo laringo-faríngeo tienen exposición esofágica anormal al ácido cuando se realiza una pHmetría ambulatoria de 24 horas, es lógico pensar que existen otras sustancias que pueden irritar la laringe.<sup>9</sup> Con el reciente advenimiento de la pHmetría con impedancia eléctrica intraluminal (pH-IEI), una técnica que permite evaluar las características físicas del reflujo (ácido, no-ácido, gas, líquido, mixto), se espera conocer un poco más el papel del reflujo no ácido en los síntomas extra-esofágicos. Por ejemplo, el

estudio multicéntrico de Mainie y col.<sup>17</sup> demostró que el 42% de los pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico a pesar de tratamiento tuvieron síntomas asociados a reflujo no-ácido, y en los que tenían síntomas atípicos este fenómeno se observó en un 22%. Recientemente, el mismo grupo de autores evaluó por primera vez la utilidad clínica de la pH-impedancia laríngea en 37 pacientes con síntomas extra esofágicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (19 con asma y 18 con tos crónica) y demostraron que la mayoría de los episodios de reflujo que alcanzan el sensor localizado a 1 cm de la faringe son no-ácidos. En este estudio, el número total de reflujos ácidos detectados en todos los pacientes fue de 2, mientras que se detectaron 142 reflujos no-ácidos.<sup>18</sup> Más importante fue el hecho de que el volumen de estos episodios no ácidos fue mayor que los ácidos, y se presentaron con mayor frecuencia en aquellos sujetos que tuvieron asociación de síntomas positiva durante la realización del estudio.

Un concepto novedoso que pudiera explicar el hecho de que muchos pacientes con diagnóstico de reflujo laringo-faríngeo no respondan al tratamiento con dosis altas de IBPs, es el de reflujo esófago-faríngeo (REF). Este término, descrito por Belafsky y col.<sup>19</sup> mediante videofluoroscopia, se refiere a la regurgitación de contenido proveniente del esófago proximal (que no ha entrado al estómago y no se ha mezclado con el ácido) en la laringofaringe como consecuencia de un aclaramiento esofágico anormal. Así pues, como el material regurgitado no es ácido los inhibidores de la secreción ácida no son efectivos. Se asume entonces que existe una dismotilidad esofágica a nivel de la zona de transición que favorece la estasis de alimento o saliva que refluye condicionando los síntomas laríngeos típicos. En este contexto, el uso de medicamentos procinéticos que favorezcan el aclaramiento esofágico debe de considerarse como indispensable en el tratamiento.

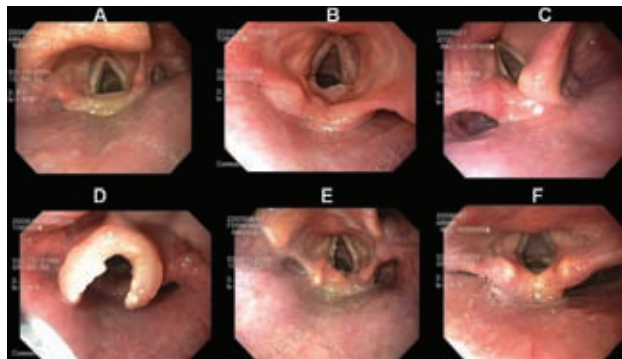
## DIAGNÓSTICO

Existen dos pruebas que se han utilizado para demostrar la existencia de reflujo laringo-faríngeo: la laringoscopia y el monitoreo ambulatorio del pH laríngeo durante 24 horas.

*Laringoscopia:* aunque la visualización directa de la laringe es la prueba más utilizada para determinar la existencia de laringitis por reflujo, su utilidad diagnóstica es incierta.<sup>20</sup>

El examen laríngeo en este grupo de pacientes puede mostrar cambios sutiles o dramáticos. Desde la descripción inicial de Delahunty y Cherry<sup>21</sup> quienes demostraron la existencia de úlceras en las cuerdas vocales de pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico, múltiples hallazgos han sido asociados a RFL como el eritema posterior del cricoides, eritema y edema de cuerdas vocales, edema y eritema interaritenoides, pólipos laríngeos, etc (Figura 1). La inclusión de alteraciones mínimas como el eritema y el edema de las estructuras laríngeas en la identificación de reflujo laringo-faríngeo ha aumentado la sensibilidad de la laringoscopia, a expensas de su especificidad. Esto podría explicarse porque algunos pacientes con signos laríngeos no responden a la terapéutica convencional de enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>9</sup> Una encuesta reciente encontró que los otorrinolaringólogos se basaban en el eritema y edema de la laringe para diagnosticar reflujo laringo-faríngeo, los cuales son demasiado subjetivos y poco específicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>22</sup> No existen signos determinados, universalmente aceptados y utilizados para definir las anomalías laríngeas asociadas a enfermedad por reflujo gastroesofágico; de tal forma que debemos cuestionar la especificidad de los signos actualmente utilizados para diagnosticar reflujo laringo-faríngeo.

En el 2007, Vavricka y col.<sup>23</sup> evaluaron la prevalencia de cambios laríngeos asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico en 132 pacientes con evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva comparado con 132 sujetos controles. En este estudio, la laringe fue



**Figura 1.** Alteraciones laríngeas relacionadas a enfermedad por reflujo detectadas mediante visualización directa endoscópica: A) Laringe normal, B) Empedrado de faringe posterior y eritema aritenoides, C) Edema interaritenoides, D) Granuloma en epiglotis, E) Irregularidades en faringe posterior e imagen de pseudopólipo en cuerda vocal verdadera y F) cáncer de laringe en etapa temprana.

evaluada durante la endoscopia de rutina y la laringe fue analizada por otorrinolaringólogos y gastroenterólogos cegados al estudio. Los autores encontraron que el 85% de todos los sujetos evaluados tuvieron irritación de al menos 1 de las 10 zonas laríngeas evaluadas, y que la prevalencia entre pacientes y controles fue muy similar. Aparentemente el empedrado de la faringe posterior fue más prevalente en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (64% vs. 50%  $p=0.004$ )

El confiar en signos laríngeos subjetivos combinado a la poca concordancia inter e intraobservador sobre los mismos, ha resultado, con el tiempo, en la posibilidad de que lo que inicialmente se había considerado como reflujo laringo-faríngeo se deba a otras etiologías como alergias, tabaquismo, alcoholismo e irritación crónica de la faringe posterior.<sup>14</sup>

A pesar de esto, se han diseñado herramientas diagnósticas clínicas como el sistema de puntaje de hallazgos de reflujo (reflux finding score, RFS) que se basa en anomalías localizadas en el área subglótica, la comisura posterior, las cuerdas vocales, la obliteración ventricular, la presencia de granulomas y el edema laríngeo difuso.<sup>24</sup> Usando este sistema de puntaje, una puntuación mayor a 7 sugiere el diagnóstico de laringitis por reflujo. Utilizando este sistema de puntuación Oelschlager y col<sup>25</sup> en un estudio de 76 pacientes con síntomas laríngeos, demostraron que el 83% de los pacientes que tuvieron un puntaje mayor a 7 del RFS y evidencia de reflujo durante la pHmetría respondieron al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBPs) comparado con el 44% de los pacientes que tuvieron puntajes menor a 7. Este estudio sugiere que el sistema RFS y la pHmetría son métodos diagnósticos complementarios ante la sospecha de laringitis por reflujo. Sin embargo hay que destacar que en este estudio solo el 27% de los 76 pacientes tuvieron ambos estudios anormales.<sup>25</sup> Aunado a esto, la evaluación laringoscópica de sujetos normales sin enfermedad por reflujo gastroesofágico sugiere que el tejido laríngeo normal es una rareza. En el estudio mejor realizado sobre la prevalencia de signos laríngeos en sujetos sanos (sin evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico), Vaezi y col<sup>26</sup> demostraron que 87% (91/105) de los voluntarios sanos tuvieron hallazgos anormales. Los hallazgos más comunes fueron el eritema interaritenoides, el empedrado de la faringe posterior y la granularidad de la pared media del aritenoides, mientras que los hallazgos menos frecuentes fueron el eritema

posterior del cricoides, el edema y eritema de las cuerdas vocales y el eritema de la comisura posterior. Esto genera un argumento importante: Si la “norma” en las estructuras laríngeas es la “anormalidad”, uno debe cuestionarse lo que realmente se define como “signos laríngeos de enfermedad por reflujo gastroesofágico”.

*pHmetría ambulatoria faríngea*: la utilidad clínica del monitoreo del pH de la faringe proximal o hipofaringe está ampliamente cuestionada. Tradicionalmente, el monitoreo de la hipofaringe se realiza con catéteres que tienen sensores que permiten ser colocados al menos 1 cm por debajo del esfínter esofágico superior (monitoreo proximal) o incluso en la región faríngea. No obstante que inicialmente los estudios demostraron la utilidad de la pHmetría en esta zona (Cuadro 2), una revisión reciente de los estudios que evaluaron la prevalencia de reflujo faríngeo en pacientes y controles demostró que uno o más eventos de reflujo faríngeo fue detectado en el 23% de los controles (22.9%; IC 95% 13.9%- 33.3%) y en el 38% de los pacientes (IC 95%, 25.4% -52.1%).<sup>27</sup> De tal manera que la prevalencia de reflujo faríngeo no es diferente entre ambos grupos ( $p=0.079$ ). Estudios adicionales han demostrado que solo el 54% de los pacientes con sospecha de reflujo laringofaríngeo tienen exposición esofágica anormal al ácido durante la pHmetría.<sup>27</sup>

Existen varios inconvenientes del uso de la pHmetría para el diagnóstico de laringitis asociada a reflujo y que impiden que a diferencia de la enfermedad por reflujo

**Cuadro 2.** Estudios que han evaluado la utilidad de la pHmetría ambulatoria de 24 horas en pacientes con sospecha de reflujo laríngeo

Referencia	n	Número de pHmetrías anormales (#)			% de anormalidades (GLOBAL)
		Distal	Proximal	Faríngeo	
Havas et al <sup>1</sup>	15	6	2	---	53%
Metz et al <sup>2</sup>	10	?	---	---	60%
Little et al <sup>3</sup>	222	90	---	78	76%
Chen et al <sup>4</sup>	735	170	---	195	50%
Wiener et al <sup>5</sup>	15	9	---	3	80%
Katz et al <sup>6</sup>	10	7	---	7	70%
Ulualp et al <sup>7</sup>	20	...	---	15	75%
McNally et al <sup>10</sup>	11	6	---	---	55%
Shaker et al <sup>8</sup>	12	?	---	12	100%
Ossakow et al <sup>9</sup>	38	26	---	---	68%
Koufman et al <sup>10</sup>	32	24	---	7	75%
Wilson et al <sup>11</sup>	97	17	---	---	18%
Global	1217	54%		48%	54%

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 hipofaringe; 3) la pHmetría no es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico atípica, pues sólo la mitad de los pacientes con sospecha de signos laringoscópicos por enfermedad por reflujo gastroesofágico presentan exposición esofágica ácida anormal, esto independientemente de la localización del sensor (esófago distal, proximal, o hipofaringe); 4) la presencia de episodios de reflujo hipofaríngeo parece no correlacionarse con los hallazgos laringoscópicos; 5) aquéllos pacientes con reflujo hipofaríngeo no son proclives a responder mejor a la terapia de supresión ácida que aquéllos en los que no se detecta dicho reflujo; y 6) Los datos actuales sugieren que la probabilidad de que la pHmetría sea anormal, en pacientes con síntomas persistentes a pesar de terapia doble con IBP, es del 1%, la cual no aumenta al realizar monitoreo prolongado con el sistema inalámbrico Bravo.<sup>28</sup>

Adicionalmente, existen otras limitaciones, por ejemplo una caída en el pH a nivel faríngeo sin existir una caída en el esófago distal se ha atribuido a la existencia de un artefacto consecuencia de que el electrodo se seca y esto se ha denominado “pseudoreflujo”. La sensibilidad del monitoreo faríngeo puede comprometerse por el efecto amortiguador que ejerce la saliva y el bicarbonato proveniente de la vía aérea sobre el reflujo ácido. Por ejemplo, Williams y col.<sup>29</sup> reportan que el 67% de los eventos detectados como reflujo proximal son artefactos ya que ocurren de forma independiente de la acidificación del esófago. Estos mismos autores proponen criterios más estrictos para definir la existencia de reflujo faríngeo: a) un cambio del pH de al menos 2 unidades, b) que el pH sea menor de 4.0, c) que la caída del pH sea abrupta (que el inicio de la caída del pH inicie 30 segundos antes de alcanzar su nadir), y d) que existe una caída del pH en los sensores esofágicos distales. A pesar de las limitaciones de la pH, múltiples estudios han determinado que el límite normal del tiempo total de exposición de ácido en la faringe debe ser menor al 1%, mientras que en los sensores localizados a 15 cm de la unión escamo columnar debe ser menor al 1.1%.<sup>30, 31</sup> Si el porcentaje de tiempo por debajo de 4 o el número absoluto de episodios de reflujo deben de considerarse como los parámetros más importantes, es

incierto. Incluso, algunos investigadores consideran que la presencia de un solo evento de reflujo faríngeo asociado con cambios a nivel distal es anormal.

Otro punto controversial, es la realización de estos estudios con o sin tratamiento con IBPs. Algunos autores argumentan que el realizar el monitoreo sin tratamiento es útil ya que si de forma basal no existe evidencia de exposición esofágica anormal al ácido, el reflujo puede descartarse como causa de los síntomas de los pacientes. Sin embargo, una desventaja de este abordaje es que un resultado positivo en la evaluación basal (que confirma el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico), puede o no relacionarse con síntomas laríngeos. Los autores que proponen la realización de pHmetría con tratamiento en pacientes con síntomas persistentes, sugieren que una prueba normal durante la toma de medicamentos, descarta la enfermedad por reflujo gastroesofágico, mientras que una prueba anormal fundamenta el uso de terapia con inhibidores a dosis más altas. A pesar de las limitaciones de la laringoscopia y la pHmetría, en la actualidad se considera que estos estudios son complementarios en la evaluación de los pacientes con reflujo laringo-faríngeo.

## TRATAMIENTO

Debido a que independientemente del método diagnóstico empleado, se asume que la enfermedad por reflujo gastroesofágico causa síntomas laríngeos, el uso de medicamentos que suprimen la secreción ácida (especialmente los IBPs) son la piedra angular del tratamiento. En 1994, en un estudio prospectivo, no controlado, Kamel y col.<sup>32</sup> reportaron que el 96% de los pacientes con sospecha de laringitis por reflujo mejoraron sus síntomas al utilizar IBPs. Desde entonces, las recomendaciones actuales sugieren el uso del tratamiento empírico en aquellos casos en que se sospecha de reflujo laringo-faríngeo. Sin embargo, los resultados más recientes son controversiales ya que existen muchas deficiencias metodológicas y se desconoce por ejemplo cuál es la dosis óptima y la duración de dichos tratamientos.

En el 2005, Park y col.<sup>33</sup> en un estudio observacional y prospectivo que comparaba los diferentes esquemas de dosificación en el uso de IBP, reportó un resultado significativamente mejor después de 2 meses del empleo diario de IBP a doble dosis. Este estudio, de igual forma, reportó que no se obtenía ventaja adicional al agregar, a este esquema,

antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>). Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente, se demostró que la administración de 40 mg de esomeprazol dos veces al día durante 16 semanas a pacientes con sospecha de reflujo laringo-faríngeo (n=145) no mostró mejores resultados cuando se comparó con placebo.<sup>34</sup> Metodológicamente este es uno de los mejores estudios realizados ya que solo se incluyeron a pacientes que tuvieron síntomas laríngeos crónicos (globo faríngeo, carraspeo, ronquera o disfonía) y evidencia de irritación laríngea por laringoscopia directa. A partir de este estudio, se han realizado otros estudios aleatorizados, controlados con placebo mostrando resultados similares. En un metanálisis de los 7 estudios publicados a la fecha, se concluye que el tratamiento con doble dosis durante al menos 4 meses no es mejor que la administración de placebo (50% IBP vs 41% placebo, RR 1.28, IC 95% 0.94-1.74)(Cuadro 3).<sup>35</sup>

Los resultados desalentadores que han arrojado los estudios controlados con placebo pueden deberse a la variabilidad en la forma de diagnosticar. Los otorrinolaringólogos habitualmente establecen el diagnóstico de reflujo laringo-faríngeo basados en los síntomas y en el edema y eritema de las estructuras laríngeas. Como se mencionó estos hallazgos sutiles son poco específicos para reflujo y pueden encontrarse en otras situaciones e incluso presentarse en sujetos normales. De tal manera que algunos sujetos que se han incluido en estos estudios probablemente no tengan reflujo laríngeo afectando el poder estadístico del estudio. También puede existir un posible componente “funcional” en los síntomas, sobre todo en los pacientes que no mejoran al recibir el tratamiento médico. Curiosamente, la respuesta al placebo en los estudios con IBPs para reflujo laríngeo es cercana al 40%, muy similar a lo reportado en el síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales digestivos.<sup>34</sup>

Por otra parte, también existe mucha variación en la forma de prescribir los IBPs entre los diferentes grupos de especialistas. Por ejemplo, Ahmed y col.<sup>22</sup> demostraron que los otorrinolaringólogos son más propensos a tratar a la laringitis por reflujo con dosis estándar (qd) de IBPs por periodos cortos (1 a 2 meses), mientras que los gastroenterólogos los tratan de una manera un poco más agresiva utilizando doble dosis (bid) por periodos más prolongados (3 a 6 meses).

Si los resultados obtenidos con el tratamiento médico en estos pacientes son controversiales, los resultados res-

**Cuadro 3.** Características de los estudios controlados con placebo para evaluar la eficacia de IBPs en reflujo laringo-faríngeo

Autor	IBP usado	Duración	Criterios de inclusión	Objetivo primario	% Respuesta
Vaezi <sup>34</sup> (USA,2005)	Esomeprazol 40 mg BID	16 semanas	Síntomas > 3 meses Laringoscopia	50% reducción de síntomas	16% Esomeprazol 15% Placebo
Steward <sup>1</sup> (USA,2005)	Rabeprazol 20 mg BID	8 semanas	Síntomas > 4 semanas Laringoscopia	50% de reducción de escala global	53% Rabeprazol 50% Placebo
El-Serag <sup>2</sup> (USA,2001)	Lansoprazol 30mg BID	12 semanas	Síntomas > 3 semanas Laringoscopia	Resolución completa de síntomas	50% Lansoprazol 10% Placebo
Eherer <sup>3</sup> (Austria,2003)	Pantoprazol 40 mg BID	12 semanas	Ronquera > 2 meses pH +	50% de reducción de escala global	90% Pantoprazol 60% Placebo
Wo <sup>4</sup> (USA,2005)	Pantoprazol 40 mg QD	12 semanas	Síntomas > 3 días x semana pH +	50% de reducción de escala global	40% Pantoprazol 42% Placebo
Havas <sup>39</sup> (Australia, 1999)	Lansoprazol 30 mg BID	12 semanas	Posterior a faringitis	50% de reducción de escala global	88% Lansoprazol 71% Placebo
Noordzij <sup>5</sup> (USA,2001)	Omeprazol 40 mg BID	8 semanas	Síntomas > 3 meses	50% de reducción de escala global	60% Omeprazol 40% Placebo

pecto a la efectividad de la cirugía antirreflujo lo son aún más.<sup>36,37</sup> La funduplicatura no ha mostrado mayor beneficio en los pacientes no respondedores a la terapia supresora de ácido que el tratamiento médico y/o el placebo. Por ejemplo, un estudio controlado en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico laríngeo y que no habían respondido a la terapia doble con IBP, demostró que 12 meses posterior a la funduplicatura la prevalencia e intensidad de los síntomas eran similares.<sup>37</sup> De ahí, que el tratamiento quirúrgico en dichos pacientes no sea recomendado.

A pesar de los resultados negativos obtenidos en los estudios controlados, las recomendaciones actuales para el manejo de un sujeto con sospecha de reflujo laringo-faríngeo se ilustran en la Figura 2.<sup>38</sup> En este algoritmo se recomienda iniciar terapia con doble dosis durante 1-2 meses y si existe en este periodo una mejoría sintomática se recomienda prolongar el tratamiento por 6 meses. El prolongar el tratamiento con doble dosis tiene la finalidad de dar el tiempo suficiente para que los tejidos laríngeos cicatricen y se desinflanen, y posteriormente las dosis se disminuyen hasta encontrar la dosis mínima necesaria para el control sintomático. En aquellos sujetos que no mejoran después del primer mes de tratamiento, se recomienda la realización de monitorización de 24 horas con pHmetría-impedancia para descartar la presencia de reflujo (ya sea ácido o no ácido). En caso de descartar reflujo, se debe

buscar otro agente etiológico como responsable de los síntomas (Figura 3).

## CONCLUSIONES

Aunque la enfermedad por reflujo gastroesofágico se asocia con signos y síntomas laríngeos, la prevalencia real de esta asociación no está bien establecida. Debido a que la mayoría de los diagnósticos son establecidos por los especialistas en base al examen laringoscópico, es indispensable mejorar la sensibilidad de estas pruebas y la realización de estudios con metodologías más apropiadas. Hasta que no se resuelvan estas dudas, los gastroenterólogos y otorrinolaringólogos nos veremos forzados a la utilización de tratamientos empíricos en aquellos pacientes con síntomas laríngeos. La supresión ácida debe considerar dosis elevadas por tiempos prolongados (al menos 4 meses) y la realización de pruebas fisiológicas (pH-impedancia bajo tratamiento) en aquellos pacientes considerados como fallas terapéuticas. Si se descarta esta asociación entre síntomas y enfermedad por reflujo gastroesofágico entonces otras causas pudieran ser responsables de los síntomas como alergias, sinusitis, etc. Probablemente el error en el manejo de estos pacientes no sea asumir que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la causa de los síntomas, si no que insistir que efectivamente se trata de enfermedad por reflujo gastroesofágico cuando no existe la respuesta terapéutica esperada.

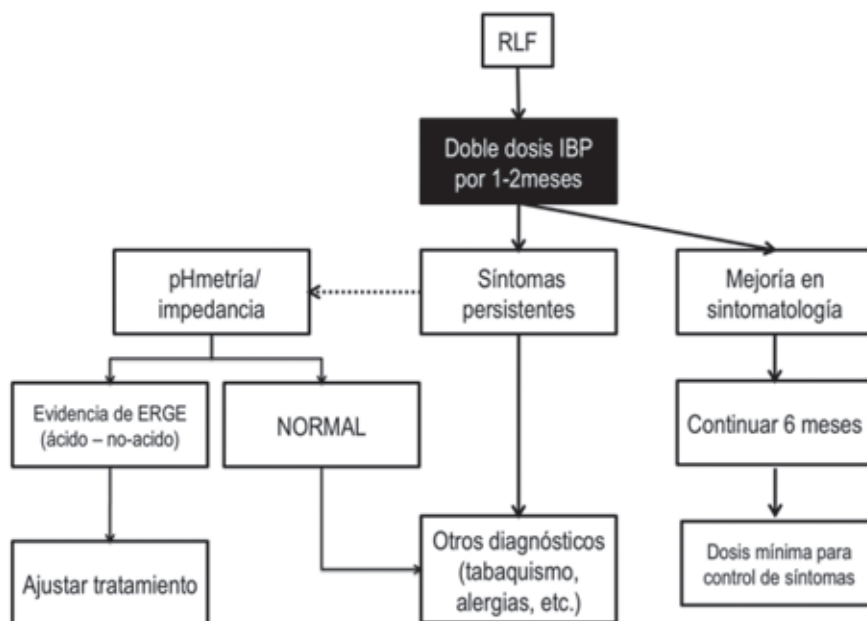


Figura 2.

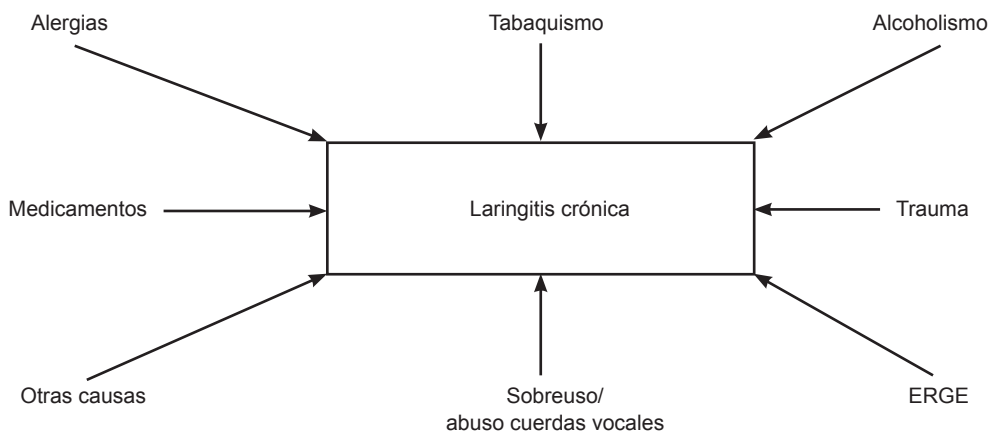


Figura 3.

REFERENCIAS

1. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
2. A Gallup Organization National Survey. Heartburn Across America. Princeton, NJ: Gallup, 1988.
3. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
4. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacids tablets? *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-260.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-1920.
6. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(S53): 1-78.



7. Vaezi MF. Laryngitis and gastroesophageal reflux disease: increasing prevalence or poor diagnostic tests?. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:786-788.
8. McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA, Collette RP, Wong RKH. Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1900-1904.
9. Vaezi M, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): A critical assessment of cause and effect association. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-44.
10. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137:1186-1191.
11. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-417.
12. Curren JA, Barry MK, Callanan V, Gormely PK. A prospective study of acid reflux and globus pharyngeus using a modified symptom index. *Clin Otolaryngol* 1995; 20:552-554.
13. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1998; 98: 1195-1199.
14. Walters JF, Vaezi M. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 845-858.
15. Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 1991;101:1-78
16. Little FB, Kohut RI, Koufman JA, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94:516-519.
17. Mainie I, Tutuian R, Shay S, 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; 55:1398-1402.
18. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid Reflux Episodes Reaching the Pharynx are Important Factors Associated With Cough. *J Clin Gastroenterol*. 2009 [Epub ahead of print].
19. Belafsky PC, Rees CJ, Rodriguez K, Pryor JS, Katz PO. Esophagopharyngeal reflux. *Otol Headn Neck Surg* 2008; 138: 57-61.
20. Vaezi MF. Are there specific laryngeal signs for gastroesophageal reflux disease?. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:723-724.
21. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78:1941-1947.
22. Ahmed TF, Abelson TI, Hicks DM, et al. Chronic laryngitis associated with GERD: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2).
23. Vavricka SR, Storck C, Wildi SM, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:716-722.
24. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-1317.
25. Oelschlager BK, Eubanks TR, Hillel A, et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal laryngeal reflux. *J Gastroenterol Surg* 2002; 6: 189-194.
26. Hicks DM, Vaezi MF, Ours TM, et al. ENT signs of GERD. *J Voice* 2002; 16: 564-579.
27. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, et al: Reflux laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:686-692.
28. Gillies M, Ayers GD, Vaezi MF. 96 hour is no better than 24 hour pH-monitoring in atypical GERD. *Gastroenterology* 2007; 132: A693.
29. Williams, RB, Ali, GN, Wallace, KL, et al. Esophagopharyngeal acid regurgitation: Dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999;117:1051-1061.
30. Vaezi, MF, Schroeder, PL, Richter, JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92:825-829.
31. Bove, M, Ruth, M, Cange, L, et al. 24-h pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: A normative study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:234-241.
32. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96:321-326.
33. Park W, Hicks DM, Khandwala F, et al. Laryngopharyngeal reflux (LPR): prospective cohort study evaluating optimal dose of PPI therapy and pre-therapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-1238.
34. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116:254-260.
35. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:332-340.
36. So JBY, Zeite SM, Rattner DW. Outcome of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124: 28-32.
37. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux (LPR) unresponsive to aggressive acid suppression: a prospective concurrent controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:433-441.
38. Vaezi M. Sore throat and a red hypopharynx: Is it reflux? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1379-1382.
39. Havas T, Huang S, Levy M, Abi-Hanna D, Truskett P, Priestley J, et al. Posterior pharyngolaryngitis (double blind randomised placebo controlled trial of proton pump inhibitor therapy). *Aust J Otolaryngol*. 1999;3:243-246.
40. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116:41-46.
41. Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux (24-hour double probe pH monitoring of 222 children). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;169:1-16.
42. Chen MYM, Ott DJ, Casolo BJ, Moghazy KM, Koufman JA. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:460-462.
43. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease (documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring). *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1503-1508.
44. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:38-40.

45. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:672-677.
46. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophagagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995;109:1575-1582.
47. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarina R, Nostrand TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988;96:387-392.
48. Koufman JA, Wiener GJ, Wallace CW, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequela. *J Voice*. 1988;2:78-79.
49. Wilson JA, White A, von Haacke NP, Maran AGD, Piris J. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:405-410.
50. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: A randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:342-350.
51. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: A placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-983.
52. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: A placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:462-467.
53. Wo JM, Koopman JI, Harrell SP, et al. Randomized double blind placebo controlled trial with single dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol* [in press].
54. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147-2151.