

PAPEL DE LA PHMETRÍA DE DOBLE CANAL ESOFÁGICO EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE ERGE EN LA ESFERA RESPIRATORIA Y ORL

J. Gonzalo-Marín, Á. Pérez Aisa, V.M. Aguilar-Urbano, J.M. Rosales-Zabal, F. Fernández-Cano, J.M. Navarro-Jarabo, A.M. Sánchez-Cantos

Servicio de Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción: El diagnóstico de ERGE, cuando se manifiesta de forma atípica con manifestaciones extraesofágicas, puede ser difícil de establecer y no se comprenden en su totalidad los mecanismos por los que el reflujo gastroesofágico oculto produce síntomas de la esfera otorrinolaringológica o respiratoria.

Objetivos: valorar la correlación entre el estudio por sospecha de manifestaciones extraesofágicas de RGE y resultados de una pHmetría de doble canal esofágico. Valorar la correlación entre los hallazgos endoscópicos en reflujo patológico.

Método y resultados: se analizaron 77 pacientes que se indicó una pHmetría de doble canal esofágico por sospecha de padecer manifestaciones extraesofágicas de un reflujo gastroesofágico ácido patológico oculto. La mayoría de los pacientes que consultan por síntomas de la esfera ORL-respiratoria tienen una pHmetría patológica, con reflujo gastroesofágico ácido patológico severo y con una buena correlación de los mismos con el canal proximal. Hasta el 65% de los pacientes en cuya endoscopia no hay datos de esofagitis ni de hernia de hiato presentan un reflujo ácido patológico en la pHmetría de doble canal.

Conclusión: la pHmetría de doble canal es una buena herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de reflujo gastroesofágico (tos crónica, asma y laringitis por reflujo gastroesofágico), siendo patológica hasta en un 78%, 75.4%, 73.3% en las respectivas entidades. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes, la aparición de lesiones endoscópicas atribuibles al reflujo aparece sólo en un 35% de casos.

Palabras claves: ERGE, manifestaciones atípicas, síndromes extraesofágicos, pHmetría, doble canal.

Introducción

Desde el año 2006 en que se desarrolló la conferencia de consenso de Montreal para definir y clasificar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se reconocen la pirosis y la regurgitación como síntomas típicos de ERGE. También se define la subdivisión del ERGE en dos subgrupos: el grupo de las manifestaciones o síndromes esofágicos (esofagitis por reflujo gastroesofágico (RGE), estenosis por RGE, esófago de Barret y adenocarcinoma) y el grupo de manifestaciones extraesofágicas. Algunas de ellas guardan una relación establecida como son la tos, laringitis y asma, en cambio hay otras en las que esta asociación aún está por demostrar¹.

Los mecanismos por los que el RGE contribuye a la producción de estos síndromes podrían ser la afección directa (aspiración); y la afección indirecta^{1,5}. Esto permite discernir entre un RGE alto o supraesofágico y un RGE distal. El RGE supraesofágico correspondería al contenido gástrico que

CORRESPONDENCIA

Juana Gonzalo Marín
C/ Maestro Granados 10
29640 Fuengirola, Málaga
Tfno: 652058433.

nut_dromeda@hotmail.com

atraviesa el esófago y entra en la vía respiratoria o produce estimulación de los nervios laríngeo y faríngeo, causando tos como respuesta a dicho estímulo. El RGE distal corresponde a la tos secundaria a un reflejo traqueobronquial mediado por el nervio vago^{6,7}. De manera similar ocurre en la laringitis por reflujo, en la que pequeñas aspiraciones dañan la mucosa laríngea. Según estudios en animales, la mucosa laríngea es mucho más sensible que la esofágica, bastando pequeñas cantidades de contenido gástrico para dañarla^{8,9}. La laringitis crónica supone aproximadamente el 10% de los pacientes de la consulta otorrinolaringológica, estando en auge en los últimos años¹⁰ y el RGE constituye una causa importante de la misma¹¹.

Las manifestaciones clínicas de RGE son menos frecuentes en pacientes con tos y asma. Hasta el 75% de los pacientes con RGE asociado a tos pueden no presentar síntomas típicos de reflujo. La prevalencia de RGE patológico en pacientes asmáticos con síntomas típicos es de un 59.2%¹³ y el tratamiento con IBPs no parece mejorar objetiva ni subjetivamente la clínica de asma. Todo hace suponer que existen otros mecanismos de estimulación por otro tipo de sustancias no ácidas (pepsina, metacolina, ácidos biliares) sobre las que los IBP no llegarían a actuar^{14,15}.

No existe un test diagnóstico definitivo que identifique de forma certera ésta entidad. Con la endoscopia alta como técnica diagnóstica, habitualmente hay poca correlación entre los hallazgos endoscópicos, los síntomas y los resultados de otros test diagnósticos¹⁸. La eficacia del ensayo con IBPs como tratamiento de la tos por RGE está bien establecida y demostrada¹⁹, encontrando este método aún más fiable que la propia pHmetría. Diagnosticaría a un 79% de los pacientes con tos crónica por reflujo con sólo con observar una mejoría de los síntomas tras ensayo con IBPs⁷. La dosis recomendada de IBPs en ensayo terapéutico con fin diagnóstico y terapéutico, debe ser con IBPs a doble dosis durante al menos 12-16 semanas, especialmente aquellos sin mejoría en las primeras 4 semanas¹⁸. La pHmetría ambulatoria ha sido considerada como el Gold estándar para el diagnóstico de un RGE ácido patológico, con una sensibilidad de hasta el 90%. La pHmetría tiene varias limitaciones en este subgrupo de pacientes, disminuyendo la sensibilidad diagnóstica hasta un 66%^{6,16,17}. Su utilidad es para saber el tiempo en que el pH ácido está en contacto con la mucosa y la correlación entre un episodio de reflujo ácido patológico, los síntomas y el patrón (bipedestación, decúbito) que adopta dicho reflujo, eliminando los periodos de ingesta y los pseudo-reflujos (caídas del pH en esófago superior en relación con artefactos). Estudios recientes y aprobados por el GEMD aprueban que los criterios que debe reunir cualquier caída del pH para ser considerada como un episodio de reflujo en la faringe o esófago proximal son descenso del pH por debajo de 4, rápido, agudo y mayor de 2 unidades, durante o inmediatamente después de la exposición ácida de esófago distal y sin relación con la ingesta o deglución^{34,36}. Comparándola con otras técnicas, como el ensayo con IBPs, tiene un bajo potencial diagnóstico¹⁸. Sólo el 35% de los pacientes con tos secundaria a RGE diagnosticado por una pHmetría responden a tratamiento con IBPs¹⁹.

Debido a la dificultad en diagnosticar una ERGE cuando el indicio es la sospecha de una manifestaciones extraesofágica y la necesidad de búsqueda de una técnica diagnóstica definitiva surge el objetivo principal de nuestro estudio: determinar la correlación que existe entre la sospecha clínica de manifestaciones extraesofágicas y la pHmetría de doble canal. El objetivo secundario fue valorar la correlación entre los hallazgos endoscópicos y la presencia de un reflujo ácido patológico en la pHmetría de doble canal realizada.

Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes en sospecha de manifestaciones extraesofágicas por ERGE en la esfera otorrinolaringológica y respiratoria según la práctica clínica habitual, que fueron remitidos a la Unidad de Funcionales de Aparato Digestivo del Hospital Costa de Sol.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con manifestaciones extraesofágicas de reflujo gastroesofágico (tipo tos persistente, asma bronquial resistente a tratamiento y laringitis crónica y otras) de acuerdo con la clasificación de Montreal, excluyendo de nuestro análisis los pacientes remitidos por dolor torácico no cardiaco.

Las variables recogidas en el estudio se recogen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Variables del estudio.	
VARIABLES	
Edad	
Sexo	Hombre. Mujer
Hábitos tóxicos	Tabaco. Alcohol
Antecedentes clínicos	Respiratorios : asma bronquial, bronquitis crónica, hiperreactividad bronquial Otorrinolaringológicos
Unidad de procedencia	Digestivo, Medicina interna, Otorrinolaringología, Neumología, Urgencias, Atención primaria, Cirugía
Motivo de derivación	Tos crónica irritativa, asma bronquial resistente a tratamiento, laringitis posterior
Meses de seguimiento	
Tratamiento establecido con IBPs	Antes de la consulta, ajuste terapéutico tras la consulta
Seguimiento en el tiempo	Cambios en la clínica, mantenimiento con IBPs

Tabla 2. Variables de la pHmetría de doble canal en electrodo distal.

VARIABLES
Nº de episodios de reflujo con pH inferior a 4
Nº de reflujos con duración superior a 5 minutos
Duración del reflujo más largo
Porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa a pH<4
Índice de reflujo (reflujo/hora)
Tiempo medio de aclaramiento esofágico (minutos/reflujos)

Recogimos los hallazgos en las diversas pruebas complementarias, gastroscopia, laringoscopia, manometría esofágica y pHmetría de doble canal.

La pHmetría de doble canal es una técnica para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico que se basa en la detección del paso de contenido ácido del estómago hacia el esófago mediante la monitorización ambulatoria continua del pH en el esófago distal y proximal²¹. La preparación se realiza según el procedimiento estándar²¹. La sonda de registro para la realización de una pH de doble canal consta de un electrodo distal que se coloca 5 cm por encima de la localización del esfínter esofágico inferior (que se obtiene tras la realización previa de una manometría esofágica) y de un segundo electrodo más superior, a unos 15 cm del electrodo distal. La valoración global se efectúa mediante la puntuación de DeMeester et al²². Así podemos clasificar el RGE patológico en 3 grados: leve (14.72-20), moderado (20-30) y severo (>30). Sin embargo, actualmente se recogen una serie de variables recogidas en la **Tabla 2**, y especialmente con la medición del porcentaje de tiempo en que la mucosa está con un pH <4, que permite discernir entre 3 grupos pacientes: Grupo I o de predominio en bipedestación con una clínica abigarrada postprandial y con frecuentes eructos por la presencia de aerofagia por la deglución de saliva para neutralizar ácido, son raras las lesiones endoscópicas porque los episodios suelen ser de corta duración. Grupo II o de predominio en decúbito y Grupo III o de predominio mixto, siendo estos dos subgrupos los que tienen más riesgo de presentar broncoaspiraciones. Los valores normales del porcentaje de tiempo en que la mucosa con un pH<4 pueden consultarse en la **Tabla 3**.

En segundo lugar se realizó un segundo análisis relacionando los hallazgos en la pHmetría de doble canal y los hallazgos endoscópicos.

Tabla 3. Patrones de reflujo según % pH<4.

PATRÓN DE REFLUJO	% pH <4
Total	Normal hasta 4.8
Bipedestación	Normal hasta 7.5
Supino	Normal hasta 4-4.5

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio, calculándose para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar, y para las variables cualitativas se incluyeron las frecuencias absolutas y porcentajes de cada categoría. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión 12.0.

Resultados

Se incluyeron un total de 77 pacientes, 51 mujeres (66.2%) y 26 hombres (33.8%). La edad media fue de 52.8 años (39.4-66.2 (DE=13.4))

El porcentaje de pHmetrías de doble canal debido a la sospecha de manifestaciones extraesofágicas de ERGE fue de un 15% de todas las pHmetrías realizadas en nuestro hospital en el periodo de estudio.

La manifestación extraesofágica más presentada fue la tos crónica irritativa en un 41.6% (32/77), seguida de la laringitis posterior en el 19.5% (15/77) y del asma bronquial resistente a tratamiento en el 15.6% (12/77). La frecuencia con que se daban el resto de las manifestaciones fue: sensación de globo faríngeo en el 18.2%(14/77), disnea nocturna o con las comidas en el 11.7% (9/77), faringitis crónica en el 18.2% (14/77), disfonía en el 10.4% (8/77) y erosiones dentales en el 0%.

En el 90.9% se realizó una gastroscopia, el 59.7% una laringoscopia, y el 97.4% una manometría esofágica.

Los hallazgos que se tuvieron en cuenta en la gastroscopia fueron la presencia de hernia de hiato, que se objetivó en el 59.7% de los pacientes (46/77) y la de esofagitis, la cual presentaban un 9.1% (7/77). Los hallazgos más frecuentemente observados en la laringoscopia fueron el edema y eritema de faringe en el 39% de los pacientes (30/77). Otros como estenosis subglótica el 1.3% (1/77), laringoespasmos 3.9%(3/77), granulomas 2.6%(2/77) y sin hallazgos 14.3% (11/77).

Tabla 4. Análisis descriptivo de la pHmetría de doble canal según grupos de manifestaciones extraesofágicas.

Manifestación Clínica	pHmetría patológica	Reflujo GE patológico SEVERO	Patrón Bipedestación	Patrón Decúbito	Patrón mixto	Correlación con canal proximal
Asma bronquial	75.4%(9/12)	50%(6/12)	33.3%(4/12)	8.3%(1/12)	33.3%(4/12)	66.7%(8/12)
Tos crónica	78.1%(25/32)	50%(16/32)	34.4%(11/32)	15.6%(5/32)	28.1%(9/32)	43.7%(14/32)
Laringitis posterior	73.3%(11/15)	60%(9/15)	33.3%(5/15)	6.7%(1/15)	33.3%(5/15)	53.3%(8/15)
Disnea nocturna/comidas	77.8%(7/9)	44.4%(4/9)	22.2%(2/9)	22.2%(2/9)	33.3%(3/9)	55.6%(5/9)
Sensación globo faríngeo	78.6%(11/14)	50%(7/14)	50%(7/14)	14.3%(2/14)	14.3%(2/14)	57.1%(8/14)
Faringitis	71.4%(10/14)	35.7%(5/14)	28.6%(4/14)	14.3%(2/14)	28.6%(4/14)	35.7%(5/14)
Disfonía	62.5%(5/8)	62.5%(5/8)	12.5%(1/8)	12.5%(1/8)	37.5%(3/8)	50%(4/8)

En lo que respecta al tratamiento establecido, el 80.5% tomaban IBPs previamente antes de la consulta y en el 80.5% de ellos se indicó ensayo terapéutico con IBPs a doble dosis durante 8 semanas. Seguidos en el tiempo, con una media de 7.94 meses (0.4-15.84 (DE=7.90)) hasta el 80% continuaba tomando la medicación mejoraran o no los síntomas.

Se realizó un análisis de los hallazgos en la pHmetría de doble canal en los diferentes grupos de manifestaciones extraesofágicas (Tabla 4). El 75 % de los pacientes con asma bronquial resistente a tratamiento tenían una pHmetría patológica, el 50% con reflujo gastroesofágico patológico severo, con patrón en bipedestación un 33% y mixto un 33.3% y hasta el 66.7% presentaban una buena correlación de los síntomas con el canal proximal. El 78% de los pacientes con

tos crónica irritativa tenían una pHmetría patológica, el 50% con reflujo gastroesofágico patológico severo, el 33% con predominio de patrón mixto y hasta el 43.7% con una buena correlación del canal proximal con los síntomas. El 73.3% de los pacientes con laringitis posterior tenían una pHmetría patológica, el 60% de ellos un reflujo gastroesofágico ácido patológico severo sin observarse diferencias en el patrón, siendo por igual en bipedestación y mixto (33.3%) El 53,3% presentaba buena correlación de los síntomas con el canal proximal.

El segundo objetivo de nuestro estudio fue relacionar los hallazgos en la gastroscopia y la presencia o no de reflujo gastroesofágico ácido patológico (Figura 1). Hasta el 62% de los pacientes del grupo que no presentaban ni hernia de hiato ni esofagitis presentaban una pHmetría de doble canal patológica. Hasta el 80% de los pacientes del grupo con hernia de hiato tenían una pHmetría patológica y la totalidad de los pacientes con esofagitis en la gastroscopia tenían una pHmetría patológica.

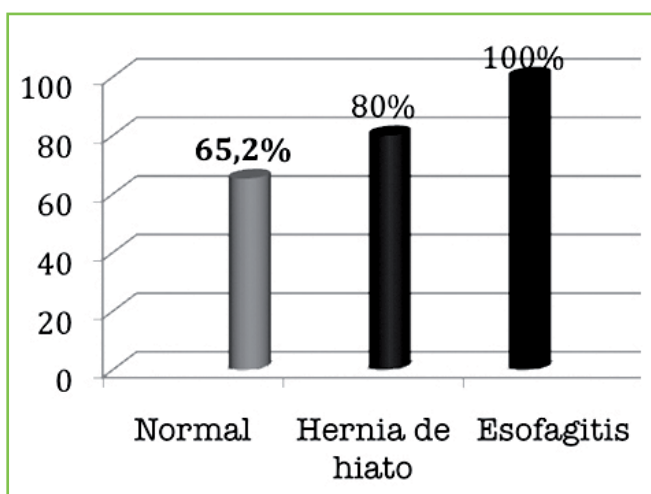


Figura 1
PHmetría patológica según grupos de hallazgos en gastroscopia.

Discusión

La pHmetría (de un canal) es hasta ahora la técnica usada para el diagnóstico de ERGE en pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas, principalmente valorando la asociación entre dichas manifestaciones y la existencia de episodios de reflujo esofágico o hipofaríngeo.

La sensibilidad de la pHmetría es alta para pacientes con síntomas típicos y sería lógico pensar que es adecuada para detectar la correlación de episodios de reflujo y síntomas respiratorios y otorrinolaringológicos. En este aspecto, Pellegrini y cols²⁴ publicaron un estudio en el cual lo episodios de reflujo

gastroesofágico documentados por pHmetría se asociaban a una sensación de gusto ácido, tos o broncoespasmo. Existían ciertas características que diferenciaban esta subpoblación de aquella con síntomas típicos. A pesar de padecer síntomas respiratorios, no tenían o tenían poca pirosis y el 78% tenía alteraciones manométricas (aclaramiento esofágico enlentecido, especialmente en posición supina). Este fenómeno aparentó ser secundario a la mayor incidencia de trastornos motores y/o peristalsis alterada que padecían estos pacientes. Adicionalmente, identificaron un grupo de pacientes en los cuales la maniobra de Valsalva, generada por los síntomas respiratorios, desencadenaba episodios de reflujo. Esto constituyó un hallazgo importante, ya que indicó que las manifestaciones respiratorias "per se" podían alterar funcionalmente el esfínter esofágico inferior (EEI) y causar episodios de reflujo. Es decir, hay pacientes en los cuales la ERGE puede desencadenar síntomas respiratorios y otros en los cuales éstos pueden ser la génesis de la ERGE (o agravar una ya existente). En estos últimos, el tratamiento anti-reflujo -médico o quirúrgico- no abolirá los síntomas respiratorios.

La aparición de la pHmetría esofágica de 24 horas con 2 sensores de pH permite detectar la exposición ácida tanto en el esófago distal como proximal. Pellegrini y cols²⁵ plantearon que era lógico pensar que los pacientes en los cuales el episodio de reflujo llegaba a la vía aérea, iban a tener una caída simultánea del pH esofágico a nivel distal y proximal, y que esta caída se correlacionaría con el síntoma respiratorio.

Según el estudio de Pellegrini y cols²⁶, hasta el 47% los pacientes en los que hay un porcentaje anormal de tiempo en esófago proximal un pH <4 patológico, presentaba síntomas respiratorios, frente a un 2% en el grupo en que el porcentaje era normal.

La presencia de episodios de reflujo a nivel del esófago proximal y su consiguiente correlación sintomática es útil aunque sigue habiendo pacientes sin un estudio positivo que pueden tener síntomas respiratorios o de la esfera ORL secundarios a la ERGE. En ellos se deben emplear estudios adicionales (pHmetría esófago faríngea, impedanciometría).

Nuestros datos se correlacionan con estudios previos²⁸ confirmándose que hasta el 60% de los pacientes remitidos por laringitis posterior presentan un RGE patológico severo, patrón en decúbito y mixto y mantienen una buena correlación con el canal proximal. Identificar directamente la lesión en la vía aérea es otra forma de estudiar estos pacientes. Lamentablemente, no todas las laringitis son secundarias a reflujo, es decir, no existe lesión laringoscópica patognomónica que nos informe acerca de la presencia de reflujo patológico a ese nivel. Combinando ésta con la pHmetría se podría identificar mejor a este tipo de pacientes. En nuestro estudio, los hallazgos más frecuentemente observados en la laringoscopia fueron el edema y eritema de faringe en el 39% de los pacientes.

En relación a la tos crónica nuestros datos fueron concordantes con estudios previos. El 78 % de los pacientes con

tos presentaban una pHmetría patológica, el 60% con reflujo ácido patológico severo y casi el 44% con buena correlación con el canal proximal. El patrón predominante fue el mixto y en bipedestación. La pHmetría esofágica se ha usado en numerosos estudios para probar la hipótesis del mecanismo de acción de la tos en el reflujo. Parece que la mayoría de los episodios de tos se producen por anomalías en el canal distal más que en el proximal. Waring et al³² observó además que el reflujo proximal era más frecuente en pacientes sin síntomas atípicos, sugiriendo así pues poco valor predictivo de la pHmetría para evaluar la tos crónica.

Harding et al³⁰ demostró la correlación entre los síntomas respiratorios y los episodios de reflujo. En nuestros resultados, encontramos cifras de reflujo patológico de hasta el 78% en los pacientes con asma y con una correlación con el canal proximal de hasta el 66.7%, cifra algo menor a la del estudio de Harding (79%) aunque no desdeñable. Debemos de tener en cuenta que los hallazgos de una pHmetría patológica no predicen que el paciente vaya a responder al tratamiento. Es más importante la mejora de los síntomas con el tratamiento que la propia demostración de un reflujo ácido patológico. Después de todo, aún así la mejoría de los síntomas en pacientes asmáticos no se suele acompañar de una mejora tan franca en los parámetros respiratorios de función pulmonar, necesidad de medicación respiratoria o en los términos de supervivencia³¹.

Respecto a los resultados obtenidos de la correlación entre gastroscopia y pHmetría, nos indican que hasta el 65% de los pacientes sin hallazgos en la gastroscopia tienen un reflujo gastroesofágico ácido patológico silente desde el punto de vista endoscópico, pero no desde el punto de vista clínico. Por lo cual, una gastroscopia normal no descartaría la presencia de un RGE ácido patológico³³.

En nuestro estudio se contemplan varias limitaciones, de entre las cuales cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo, que es difícil la correlación entre los síntomas y el reflujo patológico y que aún no hay un consenso establecido en la forma de definir los parámetros de la pHmetría de doble canal.

Con este trabajo, podemos concluir que la pHmetría de doble canal es una buena herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de RGE (tos crónica, asma y laringitis por RGE), siendo patológica hasta en un 78%, 75.4%, 73.3% en las respectivas entidades. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes, la aparición de lesiones endoscópicas atribuibles al reflujo aparece sólo en un 35% de casos.

Por lo tanto, el papel del reflujo no ácido o intermitente en este grupo de pacientes aún no está bien estudiado y todavía necesita de futuras investigaciones²⁹, probablemente asociada a otras técnicas de mayor rentabilidad diagnóstica como la impedanciometría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
2. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1058-62.
3. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastro-esophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:160-7.
4. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2098-106.
5. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following thacheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87:872-81.
6. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008; 186(Suppl):S29-34.
7. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal efflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003; 123:679-84.
8. Johnson DA. Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin gastroenterol* 2008; 42:589-93.
9. Vaezi MF. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone* 2003; 5:32-8.
10. Vaezi MF. Laryngitis and gastroesophageal reflux disease: increasing prevalence or poor diagnostic test? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:786-8.
11. Kouffman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reglux 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.
12. Kiljander TO, Salomaa EM, Hietann EK, et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo -controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116:1257-64.
13. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654-64.
14. Vaezi M. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24 hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:825-9.
15. Tack J, Fass R. Review article: approche to endoscopic-negative reflux disease: parto f the GERD spectrum or unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(Suppl 1):28-34
16. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinically practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):80S-94S.
17. Chandra KMD, Harding SM. Rherapy insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:604-13.
18. Baldi F, Cappiello R, Caboli C, et al. Protonpump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough:a comparison between two different daily dosesof lansoprazol. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1):82-8.
19. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3131-8.
20. Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:199-204.
21. Manuel Rodríguez Téllez. Enfoque Multidisciplinar de la Patología Esofágica y sus Complicaciones. Capítulo: Técnicas funcionales II: cuantificación del reflujo ácido (pHmetría) y biliopancreático. *IM&C Ed;2006(117-27)*
22. DeMeester TR, Johnson LF, GuyJJ, et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459-70.
23. Rodríguez Téllez M, Soria de la Cruz MJ, Casado Caballero F. Requesitos mínimos para el desarrollo de una unidad de Motilidad Digestiva en un hospital de tercer nivel. Basado en las recomendaciones del Grupo español de Motilidad Digestiva. *Rev And Patol Digest* 2002; 25:86-93.
24. Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, Skinner DB. Gastroesophageal reflux and pulmonary spiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86:110-119.
25. Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA. Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1993; 165:163-166.
26. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, et al. Affect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:143-9.
27. Belafsky PC, Postma GN, Kouffman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-1317.
28. Kouffman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-h pH monitoring. *J Voice* 1988; 2:78-89
29. Noodzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH porbe-measured laryngopharyngeal reflux with symtoms and signs of reflux laryngitiis. *Laryngoscope* 2002; 112:2192-5.
30. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: repiratory symtom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9
31. Meier JHMP, Punja M, Freeman SR, et al. Doe omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A doble-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci*. 1994; 39:2127-33.
32. Waring JP, Lacayo L, hunter J, Katz E, Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1093-7.
33. Modlin IM, Hunt RH, Malferteiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Holtmann G, Moss SF. Non-erosive reflux disease-defining the entity and delineating the Management. *Digestion* 2008; 78 Suppl 1:1-5.
34. Postma GN. Ambulatory pH methodology. *Ann Otol Rhinol Laringol* 2000; 109(Supl.184/2):10-4
35. Williams RB, Ali GN, Wallace KL, Wilson JS, De Carle DJ, Cook IJ. Esophagopharyngeal acid regurgitation: Dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999; 117:1051-61.
36. Grupo Español para el Estudio de la Motilidad Digestiva (GEMD). Valores normales en pHmetría esofágica ambulatoria a dos niveles en España. *Rev Esp Enfe*. Vol 102(7); 406-412.