

ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES RONCADORES O CON SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

TESIS DOCTORAL

AUTOR:
Inés Modolell Aguilar

DIRECTORES:
Dr. Fermín Mearin Manrique
Dr. Joan Monès Xiol
Dr. Eduard Esteller Moré



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
enero de 2013

A mis hijos, por su cariño y tolerancia al tiempo familiar dedicado a la elaboración de la presente tesis.

A mi padre, responsable de mi inquietud y necesidad de hacer una tesis doctoral, por su ejemplo de esfuerzo y trabajo bien hecho.

A los profesionales con los que he trabajado y de los que he aprendido el ejercicio real de la medicina, por su rigor, método y constancia, en especial a Dr. Suzanne Kite, Dr. EHO Parry, Dr. Jaime Vilaseca y Dra. Luisa Guarner.

A mis directores: al Dr. Eduard Esteller por sus ideas, su ilusión en este trabajo, y su paciencia en los momentos difíciles, al Dr. Fermín Mearin por su guía, estímulo y orientación en la dirección adecuada; y al Dr. Joan Monés por sus acertados comentarios y correcciones, y su trato siempre atento y cortés.

A mis compañeros, cuyo trabajo asistencial directa o indirectamente me ha permitido hacer la presente tesis: Albert Tomás, Gemma Domenech y Cristina Puigdemívol en el Hospital General de Catalunya, y David Monfort, Sara Galter, Marta Piqueras, Jordi Ortiz y Jaume Boadas en el Consorci Sanitari de Terrassa.

A mis amigos, por animarme a encontrar las ganas y la energía de retomar este proyecto en momentos personales y laborales complicados, y a mis tíos Antonio y Juan Aguilar Piera. Mención especial merece el Dr. Mark Scott, cuya oportuna revisión contribuyó significativamente a la publicación del trabajo.

Y, sobre todo, a Juan Reyero, por creer en mí, por tener siempre una solución o aportar una sugerencia ante los diferentes pequeños obstáculos; además de por todas las horas dedicadas a soporte estadístico y revisión lingüística!

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
REFLUJO GASTROESOFÁGICO	11
PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL RGE	11
MECANISMOS DEFENSIVOS	
1. Factores esofágicos	12
2. Factores de la unión gastro-esofágica	12
3. Saliva	13
MECANISMOS AGRESIVOS	
Factores gástricos	13
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	14
Definición y clasificación de Montreal	15
FISIOPATOLOGÍA DE LA ERGE EXTRAESOFÁGICA	16
MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS DEL RGE	17
PREVALENCIA E IMPACTO DE LA ERGE	19
FACTORES DE RIESGO	
a) Factores demográficos, edad y sexo	21
b) Factores genéticos. Raza	21
c) Factores circunstanciales. Hábitos tóxicos, peso	21
RGE NOCTURNO	22
Fisiología del sueño	22
Efecto del sueño en la frecuencia y duración del RGE	23
Efecto de la postura	24
ERGE nocturna	25
RELACIÓN DE LA ERGE CON LOS TRANSTORNOS DEL SUEÑO	26
OBJETIVOS	28
HIPÓTESIS	29
PACIENTES Y MÉTODOS	30

Protocolo de estudio	30
Valoración ORL	31
Valoración clínica digestiva	32
Phmetría esofágica	33
Polisomnografía nocturna	33
Tratamiento con un inhibidor de la secreción ácida gástrica	34
Análisis de la respuesta terapéutica	34
Análisis estadístico	35

RESULTADOS

36	
1. DEMOGRAFÍA DE NUESTRA SERIE	36
2. PREVALENCIA DE ERGE	
2. 1. Presencia de clínica de ERGE	37
2. 2. Otra clínica digestiva	37
2. 3. Relación de ERGE con tabaco	38
2. 4. Relación de clínica de ERGE con IMC	39
2. 5. Exploración ORL sugestiva de presencia de RGE	39
2. 6. Presencia de EEI hipotónico. Relación con IMC	40
2. 7. Resultados de pHmetría distal inicial	41
2. 8. Resultados de pHmetría proximal inicial	42
2. 9. Presencia de RGE nocturno	42
3. ALTERACIÓN DEL SUEÑO	
3. 1. Resultados del cuestionario clínico de sueño	43
3. 2. Relación de clínica de ronquido y somnolencia con el reflujo nocturno	43
3. 3. Resultados de la polisomnografía inicial	44
3. 4. Relación entre IMC e IAH	45
4. RELACIÓN ENTRE LA ERGE Y LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO	
4. 1. Relación entre la severidad de la alteración del sueño y la clínica de ERGE	45
4. 2. Relación entre pHmetría y polisomnografía	46
5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP	
5. 1. Número total de pacientes tratados	47
5. 2. Respuesta clínica de RGE al tratamiento IBP	47
5. 3. Respuesta clínica del sueño al tratamiento IBP	47
5. 4. Resultados de pHmetría de control, post-tratamiento	48
5. 5. Resultados de la pHmetría en función del peso	48
5. 6. Respuesta completa al tratamiento IBP	48
5. 7. Resultados de la PSG de control, post-tratamiento	49
5. 8. Respuesta al tratamiento IBP en la patología del sueño,	

según el peso	50
6. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP	50
Factor predictivo de respuesta: pHmetría proximal inicial	51
DISCUSIÓN	52
DEMOGRAFÍA. PREVALENCIA DE LA ERGE	52
Factores de riesgo	53
PREVALENCIA DE SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE ERGE	54
Registro inicial de pHmetría	54
Alteración del sueño	55
RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE ERGE Y SAOS	56
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP	57
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFÍA	61
APENDICES	
Anexo 1. Comunicaciones a congresos derivadas de los trabajos de la tesis doctoral	76
Anexo 2. Publicación: <i>Proton-pump inhibitors in sleep-related breathing disorders: clinical response and predictive factors</i>	78

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) y el síndrome de apnea del sueño (SAOS) coinciden con frecuencia en el mismo individuo, y comparten no sólo factores de riesgo, sino algunos mecanismos fisiopatológicos. Además, el tratamiento de la ERGE mejora el SAOS en pacientes con ambas patologías. El tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) se puede utilizar como tratamiento alternativo en pacientes con SAOS leve y moderada. Sin embargo, no conocemos a priori qué pacientes con síndrome de apnea del sueño pueden responder a tratamiento con IBP.

Nuestros **objetivos** fueron: determinar la prevalencia del reflujo gastro-esofágico ácido en pacientes con SAOS; evaluar la respuesta de pacientes con SAOS leve o moderado al tratamiento con IBP en relación a su sintomatología digestiva y respiratoria, y su mejoría objetiva valorada mediante pHmetría y polisomnografía (PSG); e identificar factores predictivos de respuesta a dicho tratamiento.

Métodos: Evaluamos de forma prospectiva pacientes con SAOS que consultaron por ronquido. Estudiamos los síntomas típicos y atípicos de ERGE y realizamos un estudio mediante pHmetría de 24 horas de doble canal y una polisomnografía (PSG) de forma simultánea. Se realizó tratamiento con inhibidores de bomba de protones (pantoprazol 80 mg al día las primeras 4 semanas, seguido de 40 mg al día durante al menos 8 semanas más) durante al menos 12 semanas y al finalizar éste repetimos la pHmetría y PSG, y evaluamos la respuesta clínica. La respuesta clínica en el SAS fue valorada en relación al grado de ronquido, apnea y somnolencia. La mejoría en la PSG se definió como un descenso en el 50% del índice de apnea-hipopnea (IAH), o un IAH menor a 20 (criterios de Stanford).

Resultados: Aceptaron participar en el estudio 199 pacientes con apnea del sueño (157 hombres, 42 mujeres), con edad media 49 años (20–76), y un índice de masa corporal (IMC) de 28 (19–41). Encontramos síntomas de reflujo gastroesofágico típicos o atípicos en 75% pacientes, y sintomatología faríngea en 58%. Detectamos reflujo anormal en el esófago distal en 72% de pacientes, en los que 82% presentaban también un registro nocturno anormal. En el esófago proximal encontramos reflujo anormal en 46% de los pacientes. 116 pacientes completaron el tratamiento con IBP y el seguimiento. La sintomatología de ERGE mejoró en el 99% de los pacientes, mientras que el SAS mejoró clínicamente y/o polisomnográficamente en el 78%. En el análisis de factores predictivos de respuesta, no encontramos diferencias entre los pacientes que mejoraron y en los que no lo hicieron en: edad, sexo, IMC, consumo de alcohol o tabaco, presencia de sintomatología típica o atípica de reflujo gastroesofágico, gravedad de su patología del sueño o índice de apnea-hipopnea. Sin embargo, la pHmetría basal realizada previa al

tratamiento sí fue un predictor de respuesta: 67% de los pacientes que respondieron tenían una phmetría proximal patológica (frente a 33% en los que no respondieron) ($p < 0.001$), y 55% tenían también una pHmetría distal patológica ($p < 0.05$).

Conclusiones: El RGE ácido es muy prevalente en pacientes con SAOS, indistintamente de su clínica respiratoria o digestiva. La presencia de ERGE en estos pacientes es independiente de la gravedad de su patología respiratoria obstructiva, y de su peso. Una proporción superior al 70% de pacientes con SAOS leve o moderado responden a tratamiento con IBP. Un registro anormal de pHmetría de doble canal es un factor predictivo para el éxito terapéutico con IBP en estos pacientes.

ABSTRACT

Gastro-oesophageal reflux disease (GERD) and sleep-related breathing disorders (SRBD) frequently coincide in the same individual, and share not only risk factors, but some pathophysiological mechanisms. Moreover, treatment of GERD improves SRBD in patients with both diseases. Treatment with proton-pump inhibitors (PPI) can be considered an alternative in patients with mild and moderate SRBD. We do not know, however, which SRBD patients may benefit from PPI treatment.

Our **Aims** were to evaluate the prevalence of gastro-oesophageal reflux in SRBD patients, to analyse the treatment response to PPI in patients with mild or moderate SRBD regarding GERD symptoms, SRBD improvement and oesophageal pHmetry, and to find predictive response factors to this therapy.

Patients and methods: we prospectively evaluated all consecutive patients with mild or moderate SRBD attending a Sleep Disturbances Clinic. Typical and atypical GERD symptoms were analysed and simultaneous 24-hour double channel oesophageal pH-monitoring and polysomnography (PSG) were performed. Treatment with PPI (pantoprazole 80 mg/day 4 weeks, and 40 mg/day at least 8 more weeks) was established for at least 12 weeks and clinical evaluation, oesophageal pHmetry and PSG were repeated. Adequate SRBD clinical response was evaluated according to snore, apnoea and somnolence grading. PSG improvement was defined as a 50% decrease in the apnoea-hypopnoea index (AHI), or the achievement of an AHI below 20 (Stanford criteria).

Results: 199 patients with SRBD participated in the study (157 men, 42 women), with mean age 49 years (20–76), and a body mass index (BMI) of 28 (19–41). 75% of patients also complained of typical and/or atypical GERD symptoms, and 58% of pharyngeal symptoms. Abnormal acid reflux at the distal oesophagus was detected in 72% of patients, of which 82% also had nocturnal reflux. In the proximal oesophagus we identified abnormal reflux in 46% of patients. 116 patients completed the treatment with PPI and the follow-up. GERD symptoms improved in 99% of patients, whereas SRBD improved clinically and/or polysomnographically in 78% of SRBD patients. We did not find age, sex, BMI, tobacco or alcohol abuse, typical or atypical GERD symptoms, severity of SRBD or AHI to be useful predictive response factors to PPI treatment in these patients. However, the initial pHmetry performed before treatment did predict treatment response: 67% of responding patients had a proximal pathological pHmetry (vs 33% in non-responding patients) ($p < 0.001$), and 55% had also an abnormal pHmetry ($p < 0.05$).

Conclusions: Gastro-oesophageal acid reflux is highly prevalent in patients with SRBD. The development of GERD in these patients is not related to the severity of the underlying SRBD, or the patients' weight. Over 70% of mild or moderate SRBD patients improve on PPI treatment. An abnormal double channel pHmetry register is a predictive response factor for the success of PPI treatment in those patients.

INTRODUCCIÓN

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La cámara gástrica contiene líquido y gas que puede retroceder y volver al esófago. El reflujo gastroesofágico -RGE, retorno del contenido de la cavidad gástrica al esófago-puntual es un fenómeno esporádico, especialmente durante o tras la alimentación (periodo prandial o postprandial). Este retorno será mayor o menor dependiendo de factores esofágicos, gástricos y de la unión gastro-esofágica que lo pueden transformar en patológico.

Por tanto, el RGE es el paso de contenido gástrico al esófago, sin relación con la aparición de náusea, vómito o eructo. El RGE es un proceso fisiológico que se produce de vez en cuando en los individuos sanos, mientras que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el paso de contenido gástrico al esófago, que por su frecuencia y/o intensidad, es capaz de producir síntomas y/o alteraciones inflamatorias de la pared esofágica.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA DEL RGE

La presión positiva intrabdominal del estómago y negativa intratorácica del esófago, determinan una tendencia al reflujo a la que se oponen unos mecanismos antirreflujo a nivel de la unión esofagogástrica que actúan como primera barrera de defensa. Además, el esófago con la aparición de ondas peristálticas propulsivas, permite un rápido aclaramiento del contenido intraesofágico refluído hacia el estómago, con el fin de que permanezca el menor tiempo posible en contacto con la mucosa esofágica.

Así pues, existen unos mecanismos defensivos, que fisiológicamente impiden o dificultan el reflujo gastroesofágico y, por otro lado, unos mecanismos agresivos a la mucosa esofágica, que actúan cuando hay paso del contenido gástrico a la luz esofágica.

MECANISMOS DEFENSIVOS

1. Factores esofágicos

La actividad motora del esófago se opone al reflujo, ya que es peristáltica en sentido oro-caudal. Se produce tanto en las degluciones, como en respuesta a la presencia de contenido gastroduodenal en la luz esofágica. En condiciones normales, el contenido

intraesofágico es aclarado a través de una onda peristáltica (peristalsis primaria) promovida por la deglución y por otra onda refleja que desencadena el propio reflujo a través de estímulos locales (peristalsis secundaria) (1). Ambos tipos de peristalsis se caracterizan por la aparición de ondas monofásicas de carácter propulsivo con amplitud, duración y velocidad crecientes en sentido distal. La amplitud varía entre 30 y 100 mm de Hg, su duración es de 2-4 segundos y la velocidad de propagación es alrededor de 4 cms/segundo. Estas ondas son equivalentes en el sueño y en la vigilia, e independientes del pH esofágico (2).

La gravedad también favorece el aclaramiento esofágico, cuyo papel depende de la posición anatómica del individuo. De este modo, en ausencia de este factor, es más importante el reflujo cuando la persona está en decúbito que cuando está en posición erecta: es experiencia común tener reflujo alguna vez al acostarse poco tiempo después de una cena copiosa. La presencia de contenido gástrico en el esófago no es constante ni en la misma cantidad e intensidad en toda su longitud, sino que es más importante en la porción distal más cercana al estómago.

2. Factores de la unión gastro-esofágica

Las fibras musculares de la porción más distal del esófago producen una zona de alta presión de unos 3-4 cms de longitud en la unión esófago-gástrica. En condiciones basales, la presión no es constante, oscila entre 14 y 30 mm de Hg (3). La deglución provoca la relajación esfinteriana, durante el corto período de tiempo necesario para que pase al estómago el material deglutido.

La deficiencia del EEI determina la aparición de reflujo que se puede producir por tres mecanismos no excluyentes entre sí:

- a) Hipotonía continua del EEI.- El tono del esfínter esofágico inferior (EEI) es la suma ejercida por las fibras musculares circulares y longitudinales del mismo con la de los pilares del diafragma, que se disponen de forma oval en este punto de forma que su efecto es aditivo. Por ello la presencia de una hernia de hiato, en la que están desplazadas unas fibras musculares respecto a las otras, favorece la presencia de RGE (4,5). De hecho, en la ERGE hay un tono basal del EEI significativamente menor que los controles (6).
- b) Hipotonía temporal del EEI.- El tono del EEI sólo fracasa en situaciones en que es necesaria una mayor presión esfinteriana, como sucede cuando hay un aumento de presión abdominal, distensión gástrica por comidas copiosas, posturas favorecedoras de reflujo, etc.
- c) Relajaciones transitorias.- Son responsables de parte de los episodios de reflujo fisiológico en los sujetos normales; pero son el mecanismo implicado más importante en la ERGE (3,7). Se producen relajaciones del EEI de forma

espontánea independientemente de la deglución y/o coincidiendo con ondas peristálticas incompletas.

3. Saliva

La presencia de una cantidad adecuada de saliva en la luz esofágica permite proteger el epitelio del esófago y neutralizar el reflujo ácido (8). Los componentes activos de la saliva son el moco, el bicarbonato y el factor de crecimiento epidérmico (9). Ante la presencia de un episodio de reflujo ácido, éste es percibido por el individuo, aumentando el flujo de saliva (1). En voluntarios sanos se ha podido demostrar que la infusión de ácido en el esófago aumenta la frecuencia de deglución (10).

MECANISMOS AGRESIVOS

Factores gástricos

Las características y el volumen del material refluido constituyen los principales factores agresivos a la mucosa esofágica. En cuanto a la composición del reflujo, la lesión mucosa se ha atribuido no sólo a la presencia de ácido, sino también a la pepsina (11). El ácido clorhídrico provoca un $\text{pH} < 4$ en el esófago, lo que activa a la pepsina, causando esofagitis por digestión péptica de la mucosa (11). Se ha descrito también el papel del reflujo no ácido (7,8), reconociéndose que la presencia de cantidades pequeñas de bilis o jugo pancreático en el líquido refluido pueden ser lesivas para la mucosa esofágica y faríngea.

El RGE está favorecido en las situaciones que facilitan la mayor presencia de contenido en la cámara gástrica, p. e. cuando el vaciamiento gástrico esté enlentecido. También favorece el RGE un incremento de la presión intrabdominal. Habitualmente, el aumento de la presión abdominal condiciona un incremento reflejo del tono del EEI, que evita el reflujo. En la ERGE el aumento de la presión abdominal supera la capacidad de respuesta refleja del EEI (12). La presión intra-gástrica no es constante a lo largo del día: aumenta de forma importante en función del contenido del estómago y cuando este se está moviendo, favoreciendo el RGE.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La presencia de RGE puede provocar molestias o lesiones en la mucosa del esófago y de la región extraesofágica. Como se ha indicado, se produce enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) cuando el reflujo impacta en la vida del individuo, bien porque su presencia es percibida de forma molesta por el paciente, bien porque provoca una lesión

en la mucosa. La Asociación Americana de Gastroenterología define ERGE como “*los síntomas o daño mucoso causado por el reflujo anormal del contenido gástrico al esófago*” (13).

La presencia de contenido gástrico en la luz esofágica puede lesionar la mucosa, apareciendo desde rupturas de pocos milímetros en la unión de mucosas gastro-esofágica hasta úlceras (tabla 1). Incluso puede provocar, con el tiempo, el desarrollo de una metaplasia de esta mucosa (esófago de Barrett), e iniciar la cadena metaplasia-displasia-carcinoma que puede desencadenar en la aparición de una neoplasia esofágica.

TABLA 1. Clasificación endoscópica de la esofagitis de Los Ángeles (14)

GRADO A	Una (o más) lesiones de la mucosa, inferiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa
GRADO B	Una (o más) lesiones de la mucosa, superiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa
GRADO C	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se continúan entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa, pero los cuales se limitan a menos del 75% de la circunferencia
GRADO D	Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos al 75% de la circunferencia

La presencia de contenido gástrico puede también ser percibida por el individuo a través de los receptores mucosos, ocasionando síntomas locales o síntomas extra-esofágicos. Los síntomas locales (llamados síntomas clásicos o cardinales) son fundamentalmente pirosis y regurgitación. Los síntomas extra-esofágicos (llamados síntomas atípicos) ocurren a nivel faríngeo o respiratorio.

La ERGE es un problema de salud muy amplio en su forma de presentación clínica, con morbilidad muy variable. Por ello, para intentar estructurar y categorizar la ERGE, en Montreal en 2005 se llegó a una definición y clasificación de consenso.

Definición y clasificación de Montreal.

Se define desde entonces la ERGE como “*una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas molestos y/o complicaciones*” (15). La definición de Montreal comprende tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos, pero con complicaciones derivadas del RGE.

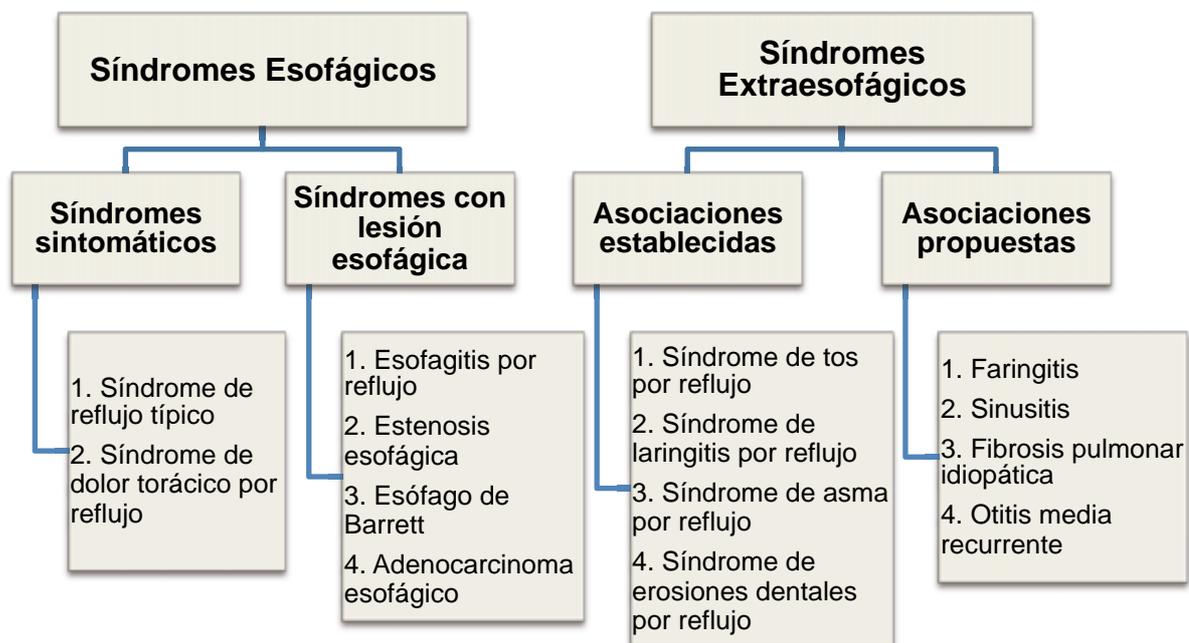
En la definición de Montreal esta contemplada la presencia de un espectro de situaciones clínicas en la ERGE. Se incluyen desde pacientes con sintomatología típica (pirosis y regurgitación), sin lesión alguna en la mucosa, hasta pacientes con daño de la mucosa esofágica, que conduce a esofagitis.

Esta definición se puede utilizar independientemente del método diagnóstico empleado. Hay pacientes que se pueden diagnosticar solo con criterios clínicos; otros necesitan de técnicas que evidencien la presencia de reflujo (pHmetría o impedanciometría) o de sus complicaciones (como endoscopia con o sin histología).

Para conseguir consensuar definición y clasificación se realizaron revisiones sistemáticas de la evidencia disponible en la literatura, y se utilizó un proceso Delphi modificado para alcanzar un consenso entre un grupo de 44 expertos en ERGE de 18 países. Se realizaron 4 votaciones sobre más de 50 afirmaciones sobre ERGE. En el voto final 94% de las 51 afirmaciones se aceptaron por el 90% del grupo de consenso.

Previamente, los estudios relativos a la epidemiología, historia natural y manejo de la ERGE tenían como limitación clave la heterogeneidad en los términos utilizados. Este problema era especialmente importante en las situaciones clínicas no típicas: todas las consecuencias extra-esofágicas del reflujo, y los síntomas y síndromes asociados con el mismo, incluyendo la patología respiratoria.

Según la definición de Montreal la ERGE se subclasifica en síndromes esofágicos o extra-esofágicos. En los síndromes extra-esofágicos se diferencia entre síndromes de asociación establecida con el RGE y asociaciones propuestas. Entre los síndromes extra-esofágicos reconocidos se incluyeron la laringitis, la tos, el asma y las erosiones dentales.



Tomado de la publicación original (15).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ERGE EXTRAESOFÁGICA

El reflujo de contenido gástrico puede lesionar de forma directa la mucosa esofágica, faríngea e incluso la mucosa de la vía respiratoria. En el desarrollo de la lesión mucosa juegan un papel la composición del reflujo, la altura del mismo, los mecanismos de defensa del individuo y, por supuesto, la susceptibilidad individual (8).

La mucosa a nivel laríngeo es especialmente susceptible al reflujo ácido, probablemente por la expresión reducida de isoenzimas de anhidrasa carbónica a este nivel (16).

Además de los efectos directos del reflujo sobre la mucosa se han descrito efectos reflejos indirectos. La presencia de reflujo ácido en el esófago distal estimula receptores sensibles al ácido, que provocan un reflejo vagal vía inervación autonómica compartida, bronquial y esofágica, de origen embriológico común. Los siguientes hallazgos son compatibles con este mecanismo: la infusión de ácido en el esófago distal conduce a un aumento en la resistencia al flujo aéreo tanto *in vitro* (17) como en asmáticos, que puede ser revertida mediante antiácidos (18); y la infusión de ácido en esófago distal de niños asmáticos durante el sueño induce broncoconstricción (19,20).

En las consecuencias posibles del RGE extraesofágico además de los factores descritos previamente, juega también un papel el tono basal del esfínter esofágico superior (EES), que es crítica en la protección de la laringe, y puede permitir el paso del contenido intraesofágico a las vías superiores. En condiciones normales, la llegada de mínimas cantidades de líquido gástrico a la faringe desencadena un reflejo protector que aumenta el tono del EES y así protege la vía aérea superior (21). Pero en pacientes con laringitis posterior el dintel para la actividad de este reflejo es mayor, necesitando volúmenes mayores de fluido gástrico para desencadenarlo, lo que sugiere que esta función anormal puede jugar un papel en la etiología del RGE a este nivel (22). De hecho, en individuos con reflujo faríngeo se han encontrado presiones basales disminuidas a nivel del EES (23,24), y en pacientes con reflujo esofágico nocturno se ha encontrado una disminución muy importante del tono del EES durante la noche (25).

MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS DEL RGE

La asociación de los síntomas respiratorios con el RGE se describió por primera vez en 1892 (26). En este tratado de Medicina Interna se advertía que los pacientes asmáticos podían evitar exacerbaciones nocturnas de su enfermedad procurando cenar ligero y temprano. También se conocía que los desórdenes esofágicos se asociaban con neumonías de repetición (23).

Ahora se consideran síntomas asociados a la presencia de ERGE la laringitis, afonía o disfonía, tos crónica, carraspera, sensación de cuerpo extraño faríngeo, y el asma bronquial y los trastornos del sueño (11,27,28). Estas manifestaciones clínicas tienen una prevalencia bastante elevada en pacientes con ERGE (tabla 2).

TABLA 2. Prevalencia de manifestaciones extraesofágicas de ERGE.

SINTOMA	Prevalencia en pacientes con ERGE
Laringitis	42 %
Afonía/disfonía	38-70%
Tos crónica	21 %
Carraspera	67%
Sensación de cuerpo extraño	40-58%
Asma	46-82%

De: referencias (11,21,27,28)

El reflujo a nivel laríngeo puede inducir el desarrollo de una lesión mucosa significativa, incluyendo laringitis posterior, nódulos de cuerdas vocales, edema de Reinke, úlceras de contacto y granulomas, estenosis laríngea e incluso carcinoma laríngeo (11,21).

El papel del RGE ácido en la *laringitis posterior* se ha podido demostrar mediante pHmetría (28), con sensores situados 2 cm por encima y 5 cm por debajo del EES, identificando presencia de RGE ácido en 75% de pacientes con laringitis frente a sólo 12% en controles (22). Los pacientes tuvieron también más episodios de reflujo y una exposición esofágica más larga que los controles. Sin embargo, no es el reflujo ácido el único factor etiológico en la clínica de estos pacientes, y por ello la respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) no es muy buena (21).

En cuanto a la *afonía o disfonía*, disponemos de estudios clínicos con un número pequeño de pacientes (29) que evidencian correlación clínica entre RGE ácido proximal mediante pHmetría de 2 canales y presencia de los síntomas.

El mismo fenómeno sucede en la *tos*: se ha podido encontrar asociación clínica y correlación temporal mediante pHmetría entre los episodios de tos y el RGE (30) en un 35% de pacientes. En la tos crónica se ha implicado el reflejo vagal a la exposición del esófago distal al ácido (31). Además, durante la tos se aumenta el gradiente de presión transdiafragmático, favoreciendo directamente el reflujo del contenido gástrico al tórax.

La *carraspera* es un síntoma que refieren frecuentemente los pacientes con reflujo laringo-faríngeo, siendo a menudo el síntoma más molesto (32). En un estudio clínico de pequeño tamaño y no controlado (33) se demostró respuesta clínica al tratamiento con inhibidores de bomba de protones, mejorando tanto la disfonía como la carraspera.

La *sensación de cuerpo extraño* es otro síntoma que se ha relacionado con el reflujo laringo-faríngeo. Sin embargo, la única evidencia en la literatura estriba en un estudio realizado en 25 pacientes con lesión mucosa consistente con RGE y respuesta clínica a tratamiento IBP durante 8 semanas (34).

Se disponen de evidencias más sólidas relativas a la asociación de ERGE con la sintomatología pulmonar (15,21,35). La asociación de la ERGE con el asma está firmemente establecida: la prevalencia estimada de ERGE en pacientes con asma oscila en adultos entre un 55 y un 80% (36), pero se ha implicado también el papel del RGE silente, y especialmente el nocturno. En un estudio realizado en 199 asmáticos con síntomas de ERGE, se encontraron valores de exposición ácida nocturna mediante pHmetría de doble canal claramente patológicos: 13% en el electrodo distal y 1.8% en el proximal (37). Un estudio sistemático de la literatura disponible en el año 2000 (38) concluyó que el tratamiento médico de la ERGE mejora un 69% de los pacientes asmáticos, y el tratamiento quirúrgico un 90% de los niños con asma y un 70% de los adultos.

La relación entre el RGE y el asma es compleja y bidireccional: la ERGE puede desencadenar un brote asmático mediante un reflejo vagovagal, mediante broncoaspiración o hipersensibilidad bronquial al reflujo (39). De hecho, la microaspiración de pequeñas cantidades de ácido se puede objetivar mediante registro pH métrico simultáneo bronquial y esofágico (40). Pero el asma por sí misma también puede predisponer a desarrollar RGE, tanto mediante la alteración de la presión intraesofágica provocada por una situación de broncospasmo, como por el efecto directo de la medicación broncodilatadora (teofilina) sobre el EEI (41).

PREVALENCIA E IMPACTO DE LA ERGE

La ERGE tiene una prevalencia estimada de entre un 10 y hasta un 50% de la población (42,43). Si se considera la presencia de clínica típica de ERGE (pirosis y regurgitación) al menos dos veces a la semana, se demuestra una prevalencia entre 10-20% de la población del mundo occidental (43).

Para estimar la prevalencia de la ERGE disponemos de varios estudios clásicos, realizados mediante cuestionarios entre la población del condado de Olmsted, EEUU (42), del Reino Unido (44) o de Finlandia (45). Estos estudios arrojan datos similares: una incidencia de clínica típica de RGE una a dos veces a la semana entre el 15 y 20% de la población. En la población general española, se dispone del estudio de Díaz Rubio y cols (46), realizado mediante una encuesta telefónica entre 2500 sujetos de la población general escogidos al azar, a los que se les aplicaba un cuestionario validado de 80

preguntas. En este estudio, un 9.8% de individuos reconocieron clínica significativa al menos una vez a la semana en el año previo y, del mismo modo que en el condado de Olmsted, más del 40% refería esta clínica desde hacía más de 10 años. Un estudio más reciente, realizado por Ponce y cols (47), envió cuestionarios a 4800 sujetos de 16 centros de atención primaria en toda España. En este estudio se encontró una incidencia de ERGE sintomática (síntomas al menos dos veces a la semana en la semana previa) del 15%. De estos pacientes se seleccionaron 335, a los que se les evaluó el impacto que tenía la ERGE sobre su calidad de vida.

El concepto de salud ha evolucionado y se ha ido ampliando a lo largo del tiempo: actualmente, se considera de forma global la calidad de vida del individuo relacionada con la salud. Este concepto corresponde a la percepción subjetiva del impacto de la enfermedad y su tratamiento en la vida diaria del paciente: en su funcionamiento físico, fisiológico y social, y en su sensación de bienestar general (48). Este concepto amplio de salud es especialmente aplicable a la ERGE por la heterogeneidad de esta enfermedad en sus síntomas y en su afectación (49).

Varios estudios han evaluado el impacto de la ERGE en la calidad de vida. Entre ellos hay que destacar el estudio ProGERD (50): en este estudio prospectivo de cohortes, realizado en 6215 individuos, se encontró una prevalencia de ERGE del 29% de más de 5 años de evolución. Un cuestionario específico valoró el impacto negativo de la ERGE como muy relevante en la calidad de vida de los pacientes, equiparándolo con el de los pacientes con patología coronaria. Esta afirmación es corroborada por dos estudios suecos: en el primero, un estudio poblacional de dos comunidades en el norte de Suecia, encontraron una prevalencia de síntomas semanales en el 14% de pacientes y de síntomas diarios en el 6%, e identificaron un impacto negativo en el bienestar de los pacientes incluso ante síntomas leves (51). En el segundo, Wiklund y cols (52), estudiaron a 1476 sujetos mediante cuestionarios de calidad de vida generales y específicos, y establecieron que la mayor intensidad en los síntomas del paciente y la afectación extraesofágica aumentan el impacto de la ERGE en la calidad de vida de los pacientes.

La Asociación Americana de Gastroenterología realizó un sondeo telefónico entre 9181 individuos para evaluar el impacto en la calidad de vida de la ERGE y la sintomatología nocturna (53), encontrando también que la repercusión de la ERGE en la calidad de vida de estos pacientes es comparable a la repercusión de enfermedades crónicas con riesgo vital. En este sondeo realizado entre población adulta sana un 14% refería ERGE y un 10% afectación sintomática nocturna. El deterioro de la calidad de vida entre estos últimos pacientes era superior, debido al impacto del RGE no sólo en su descanso sino también en su productividad laboral al día siguiente. Así pues, en las consecuencias económicas de la ERGE no sólo hay que considerar las directas derivadas de la atención a estos pacientes, y del consumo de medicamentos, sino también las derivadas del absentismo laboral y disminución de la productividad del paciente en el trabajo (54).

FACTORES DE RIESGO

En la ERGE se han identificado factores de riesgo demográficos, genéticos y circunstanciales.

a) Factores demográficos. Edad y sexo

La influencia de la edad en el desarrollo de ERGE se ha analizado en estudios poblacionales de prevalencia, encontrándose una tendencia de la ERGE a aumentar a lo largo de la vida (43,45). En cuanto al sexo, no hay influencia alguna de este en la incidencia de la ERGE (43,45), aunque sí hay un aumento puntual de prevalencia durante el embarazo (44,55).

b) Factores genéticos. Raza

Se ha observado una agregación familiar en la ERGE, claramente atribuible a factores genéticos en estudios realizados en gemelos (44) y, especialmente, en un estudio realizado comparando la prevalencia en gemelos monocigóticos frente a dicigóticos (56), en el que el riesgo heredado se estimó en un 31%. En cuanto a la influencia de la raza, la ERGE es más frecuente en raza negra o blanca (57), y menos en asiáticos (58) dónde la prevalencia no llega al 5%.

c) Factores circunstanciales. Hábitos tóxicos, peso.

En cuanto a los hábitos tóxicos, hay una asociación clara entre el consumo de tabaco y la presencia de una ERGE (47,59,60). En los estudios relativos al consumo de alcohol los hallazgos no son consistentes, encontrando asociación en algunos estudios poblacionales (45,59), pero no en un metanálisis más reciente (61).

En los estudios poblacionales mencionados se ha podido demostrar una relación clara entre la obesidad y la prevalencia de ERGE (42-44,46,47,61). Esta asociación no es debida tanto a la dieta rica en grasa, al horario o cantidad de la ingesta, sino más bien a la acumulación de tejido graso (62). De hecho, al aumentar el peso, aumentan los síntomas de ERGE, pero bajan de nuevo al disminuir el peso (63). Se demuestra en casi todas las revisiones una asociación significativa de ERGE con obesidad, utilizando como medida la relación entre peso y talla, el índice de masa corporal (IMC). La falta de asociación que se encuentra en algún estudio (64) se ha atribuido a que el IMC no refleja las diferencias en la composición corporal individual (la proporción de grasa frente a masa ósea o muscular, y su distribución) (65). Más fiable es la relación con el perímetro abdominal (66). Se han

implicado tanto factores mecánicos (67,68) como metabólicos (69,70) en la asociación entre obesidad y ERGE (tabla 3).

TABLA 3. Factores que predisponen a la ERGE en obesos (70).

Factores Mecánicos	Aumento de la presión intragástrica
	Aumento del gradiente de presión gastroesofágico
	Aumento incidencia de hernia de hiato
	Aumento de la sensibilidad de la mucosa esofágica
Factores Metabólicos	Incremento en proporción de pepsina y bilis en el jugo gástrico
	Aumento en la secreción biliopancreática
	Menor respuesta a secretina sobre la secreción ácida gástrica
	Menor respuesta a la colecistokinina en la secreción enzimática pancreática, ácidos biliares y gastrina

RGE NOCTURNO

Fisiología del sueño

En el ser humano se distinguen tres estados de conciencia, con funciones fisiológicas diferentes (71,72): la vigilia, el sueño REM –del inglés *Rapid Eye Movement*- y el no REM. El sueño REM se caracteriza por inmovilidad muscular periférica y por una importante actividad cerebral y metabólica; el sueño no REM se caracteriza por una actividad muscular periférica, y por una función autonómica enlentecida. En el sueño no REM se diferencian cuatro fases en función de la actividad electroencefalográfica y la profundidad del sueño, siendo la fase IV el sueño más profundo y la I el más superficial.

A lo largo de la noche hay una distribución desigual del sueño REM y no REM y de sus cuatro fases. En un pictograma de sueño encontramos, en una situación habitual, una distribución cíclica del sueño REM, que suele aparecer aproximadamente cada 90 minutos, y es precedida de fases no REM de sueño de profundidad cada vez mayor, finalizada por un tiempo en fase REM. La composición de los ciclos no es homogénea: en el primer tercio del descanso predomina el sueño profundo, y en los dos tercios finales del descanso predominan la fase 2 y el sueño REM.

Cuando la noche se acorta se suele mantener el tiempo de sueño profundo, pero disminuye de forma muy importante el sueño más superficial (fases I y II) y, de forma proporcional, el sueño REM. Esto tiene un impacto alto en todo el organismo, con disminución documentada (72) en la tolerancia a los hidratos de carbono y aumento del tono simpático, lo que puede influenciar la aparición de RGE nocturno y su aclaramiento.

Efecto del sueño en la frecuencia y duración del RGE

Para estudiar la relación del estado de consciencia con los episodios de RGE se ha utilizado recientemente (73) un actígrafo (aparato parecido a un reloj, que se coloca en la mano no dominante y, a través de los movimientos de la mano, determina si el sujeto está despierto o dormido) combinado con los registros de pHmetría. Con esta nueva tecnología se ha podido diferenciar entre los episodios de reflujo que suceden en decúbito estando el sujeto despierto y estando el sujeto dormido, y se ha comprobado que el reflujo en decúbito estando despierto es similar al reflujo en bipedestación, demostrando la importancia del estado de consciencia en el reflujo. Se han podido determinar dos momentos especialmente vulnerables a la aparición de RGE durante el sueño: el periodo de conciliación del sueño (74,75) y el despertar (73).

El registro continuo de pHmetría ha puesto de manifiesto que los patrones del RGE diurno y nocturno son muy diferentes (10). Los episodios de RGE que ocurren durante el día son frecuentemente prandiales y postprandiales y de corta duración, mientras que los que suceden durante la noche son menos frecuentes, pero más prolongados.

La producción ácida total está alterada durante el sueño (76,77). Se ha descrito un ritmo circadiano claro en la producción ácida gástrica, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con úlcera duodenal (78). De este modo, la producción basal es máxima en las últimas horas de la tarde, justo antes de acostarse, y es mínima por la mañana (75).

El aclaramiento del reflujo ácido esofágico depende de su neutralización y de la motilidad esofágica, y ambos factores están alterados durante el sueño. Así, la producción de saliva disminuye de forma importante durante el sueño (79). En cuanto a la motilidad esofágica, también decrece la frecuencia de las degluciones (80) durante el sueño, estando completamente ausentes en el sueño profundo. En esta situación, el aclaramiento esofágico depende tan sólo de la peristalsis secundaria (2).

Estas alteraciones tienen como consecuencia una prolongación del tiempo de contacto del líquido refluido con la mucosa, que puede estar favorecido por el retraso que encontramos en el vaciamiento gástrico durante el sueño profundo (81). El retraso en el vaciamiento gástrico puede resultar en un aumento en la distensión gástrica durante la noche, y contribuir a la aparición de episodios de reflujo.

Efecto de la postura

El descanso nocturno suele realizarse en decúbito supino, y esta posición se ha relacionado con una exposición esofágica al reflujo más prolongada, y con un aumento en la gravedad del daño esofágico (82).

El reflujo en supino es más dañino para la mucosa. En un estudio realizado en 401 pacientes, Campos y cols (83) analizaron el efecto del reflujo ácido sobre la lesión mucosa esofágica, pudiendo demostrar que aunque la exposición total a ácido era mayor en pacientes con reflujo en bipedestación que en supino, la lesión endoscópica era más grave en los pacientes con reflujo en supino. Los episodios de RGE en supino suelen ser menores en número, pero más prolongados (2). Orr y cols determinaron en 1994 (10) que el valor crítico para la lesión mucosa es el número de episodios de reflujo de más de 5 minutos de duración en posición de supino. En estas condiciones se produce una alteración en el espacio intersticial que aumenta la permeabilidad paracelular y es responsable de la lesión mucosa (84). Estos hallazgos han podido ser confirmados más recientemente (85).

Hay tres factores que juegan un papel en la influencia de la postura en el RGE: el gradiente de presiones, la composición del contenido gástrico, y la posición del individuo.

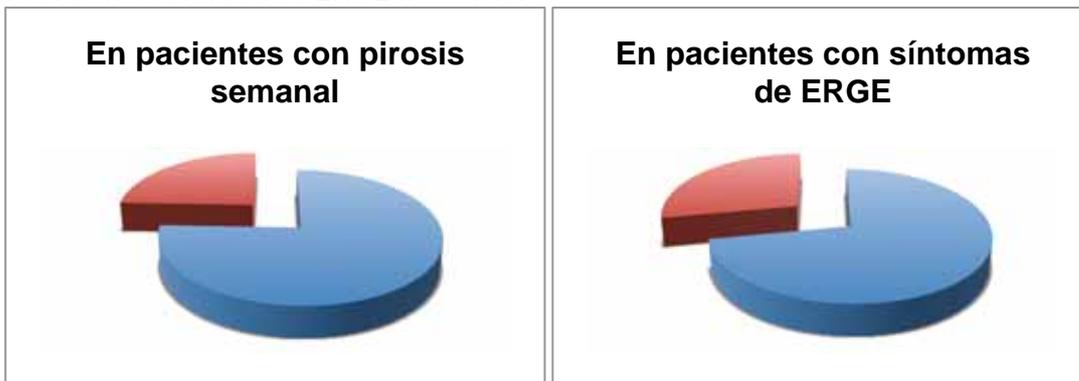
1. El gradiente de presiones torácica y abdominal se ve modificado por la postura. El efecto de la gravedad también juega un papel, ya que obviamente no es igual en bipedestación y en supino (12).
2. En el interior del estómago hay contenido líquido y gaseoso, y la distribución de ambos es diferente en bipedestación y en supino (86,87). En supino la unión gastroesofágica queda generalmente por debajo del nivel aire/líquido, por lo que el reflujo es fundamentalmente líquido en vez de gaseoso, tal como se ha evidenciado tanto mediante radiología (86) como impedancia (87).
3. Posición del sujeto durante el decúbito. Cuando se estudia el reflujo ácido en decúbito prono, tumbado boca arriba, a la derecha y a la izquierda (88), la posición que más favorece el reflujo es tumbado boca arriba o sobre la derecha. Esta variación es fundamentalmente debida al ángulo que se forma entre el esófago y el fundus gástrico (ángulo de His) que, cuanto mayor sea -más abierto- más reflujo permite.

ERGE nocturna

Durante el sueño se altera el dintel para la percepción del dolor visceral, especialmente a nivel del esófago. Esta alteración se acentúa tras haber dormido mal: en 2007 Schey y cols (89) establecieron una diferencia clara entre la percepción de ácido instilado en el esófago de pacientes con ERGE tras haber descansado bien o haber descansado mal, con una diferencia en el dolor percibido en una escala analógica de 4.4 de promedio tras un buen descanso, frente a un 9.3 tras un descanso nocturno inadecuado.

Es conocido que aproximadamente un 25% de la población general refiere algún episodio pirosis nocturna que les despierta por la noche (90). De los pacientes con ERGE, 63% refieren que no pueden dormir bien, 42% no son capaces de dormir una noche seguida, 39% precisan una siesta diurna, y hasta un 34% necesitan dormir incorporados debido a pirosis nocturna (53,91).

Prevalencia elevada de ERGE nocturno:



Tomado de De Vault 1995 (13) y Farup 2001 (53)

Estos datos sugieren que el RGE puede alterar el sueño, conduciendo a falta de sueño y sueño interrumpido, pero hay evidencia de que la falta de sueño *per se* sea también causa de RGE: estableciéndose un círculo en que la alteración del sueño agrava el RGE, y este empeora la calidad del sueño (86). De este modo, no sólo la presencia de RGE interrumpe el sueño, condicionando un peor descanso, sino que el hecho de descansar peor favorece la percepción del RGE ácido, estableciéndose así un círculo en el que el RGE empeora el sueño y este sueño alterado empeora el RGE.

El mecanismo mediante el cual el RGE afecta es el sueño es el aumento en número de microdespertares (72). Este mecanismo fue verificado en 15 pacientes con ERGE (85), en los que se analizó de forma detallada la relación de los episodios de RGE nocturno con el patrón de sueño previo y durante los mismos. La mayoría de los episodios de RGE ácido se produjeron en la fase II del sueño, y en un 90% de los pacientes estos episodios de reflujo ácido causan un despertar de corta duración (menor a 30 segundos) que el paciente no recuerda. Se pudo demostrar que un mayor índice de despertares se correlaciona con una peor calidad de sueño percibida por los pacientes. La peor calidad de sueño se daba en los pacientes con mayor número y duración de reflujos ácidos. Del mismo modo, Shaker y cols (91) demostraron una mayor prevalencia de patología del sueño en pacientes con síntomas más intensos de RGE.

RELACIÓN DE LA ERGE CON LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

La prevalencia de ERGE está aumentada en pacientes con trastornos del sueño (92,93). El tratamiento de la ERGE mejora las alteraciones del sueño, y a la vez el tratamiento de los trastornos del sueño mejora los síntomas del RGE. Disponemos de varios estudios que demuestran el efecto de la CPAP (del inglés *continuous positive airway pressure*) sobre la ERGE: la aplicación de presión positiva se opone como sería esperable al RGE, atenuando o invirtiendo el gradiente de presiones entre el tórax y el abdomen, y disminuyendo el reflujo (tabla 4).

TABLA 4. Efecto de la CPAP sobre la ERGE

AUTOR, año	PACIENTE S	RESULTADOS
Kerr, 1992 (94)	6 SAS	Disminución pH<4 esofágico 6.3-0.1% (p<0.05)
Kerr, 1993 (95)	6 no SAS	Disminución pH<4 esofágico 28-6% (p<0.05)
Ing, 2000 (96)	14 SAS	Disminución pH<4 esofágico 12-4%, y disminución nº reflujos (p<0.05)
	8 no SAS	Disminución pH<4 esofágico 4-1%, y disminución nº reflujos (p<0.05)
Green, 2003 (97)	165 SAS	Reducción del 48% en sintomatología de RGE bajo CPAP* (p<0.001)

*mediante cuestionario específico de RGE (GERD symptom score), en vez de pHmetría en el estudio de Green

Y a la inversa, el tratamiento de la ERGE puede mejorar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (tabla 5). El primer estudio caso-control (98) fue realizado en 10 pacientes que recibieron un mes de omeprazol.

TABLA 5. Efecto del tratamiento con IBP sobre SAS

AUTOR, año	PACIENTE S	MEDICACIÓN	RESULTADOS
Senior, 2001 (98)	10 ERGE	Omeprazol, 30 d	Respuesta en 30% de pacientes con SAOS
Steward, 2004 (99)	27 ERGE	Pantoprazol, 90 d	Respuesta en somnolencia (p<0.01), pero no en IAH
Orr, 2005 (93)	28 ERGE	Rabeprazol 7 d vs placebo	Respuesta en eficiencia del sueño, pero no en PSG
Johnson, 2005 (100)	642 ERGE	Esomeprazol vs placebo	Respuesta clínica en 73% vs 40% (p<0.001)
Dimarino, 2005 (101)	16 SAOS	Omeprazol, 20 d	Aumento en el tiempo de descanso, y en la eficiencia del sueño.
Bortolotti, 2006 (102)	20 SAOS	Omeprazol 45 d vs placebo	Disminución en número de apneas (p<0.005)

Friedman, 2007 (103)	41 SAOS	Esomeprazol 40, 60-300d	Mejoría clínica en ESE y en IAH ($p < 0.01$)
Suurna, 2008 (104)	60 SAOS	Pantoprazol 14 d vs placebo	Mejoría clínica en ESE ($p < 0.05$)

En todos estos estudios se pudo demostrar una mejoría clínica en la percepción subjetiva del descanso nocturno de los pacientes, pero sólo en cuatro se dispone de datos de polisomnografía (PSG). Los dos primeros estudios (93,99) se realizaron en pacientes con ERGE; y a pesar de la mejoría clínica en la patología del sueño, no se lograron evidenciar cambios en la PSG. Por el contrario, en los otros dos estudios (101,103) se estudiaron pacientes con patología del sueño, y en ellos sí se pudieron demostrar cambios en la PSG. Dimarino y cols (101) estudiaron 16 pacientes mediante pHmetría y PSG simultáneas, y pudieron correlacionar cada episodio de RGE con un microdespertar. Al tratar a sus pacientes con omeprazol 20 mg/12 horas evidenciaron un aumento en el tiempo total de sueño, en la proporción de sueño REM y en la eficiencia del sueño (proporción de tiempo dormido en relación al tiempo acostado). Friedman y cols (103) practicaron también pHmetría y PSG a sus pacientes, y trataron sólo a los pacientes con pHmetría patológica, evidenciando una mejoría significativa en el índice de apnea-hipopnea (IAH). En 2004, realizamos un estudio preliminar entre 18 pacientes roncoadores que corroboraron estos hallazgos (105).

OBJETIVOS

Dada la evidencia de la literatura expuesta, nos planteamos realizar el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Determinar la **prevalencia** del RGE ácido en pacientes con roncopatía esencial, con SAOS leve, moderado y grave.
2. Caracterizar el RGE, e identificar los **factores clínicos predictivos** de la presencia de ERGE en este grupo de pacientes.
3. Valorar la **correlación de la patología obstructiva del sueño** con la presencia de RGE ácido proximal y distal.
4. Determinar la utilidad del **tratamiento con IBP** como tratamiento alternativo en los pacientes con roncopatía esencial y con SAOS leve y moderado.

HIPÓTESIS

- La prevalencia de ERGE está elevada en este subgrupo de pacientes roncadore.
- Encontraremos una correlación entre la gravedad de la apnea obstructiva del sueño y la presencia de RGE ácido.
- El tratamiento aislado con IBP es efectivo en estos pacientes.
- Los factores clínicos predictivos de presencia de RGE permitirán seleccionar a los pacientes con mejor respuesta al tratamiento, que podría plantearse como tratamiento alternativo al convencional en pacientes con clínica de ronquido simple o SAS leve y moderada.

PACIENTES Y MÉTODOS

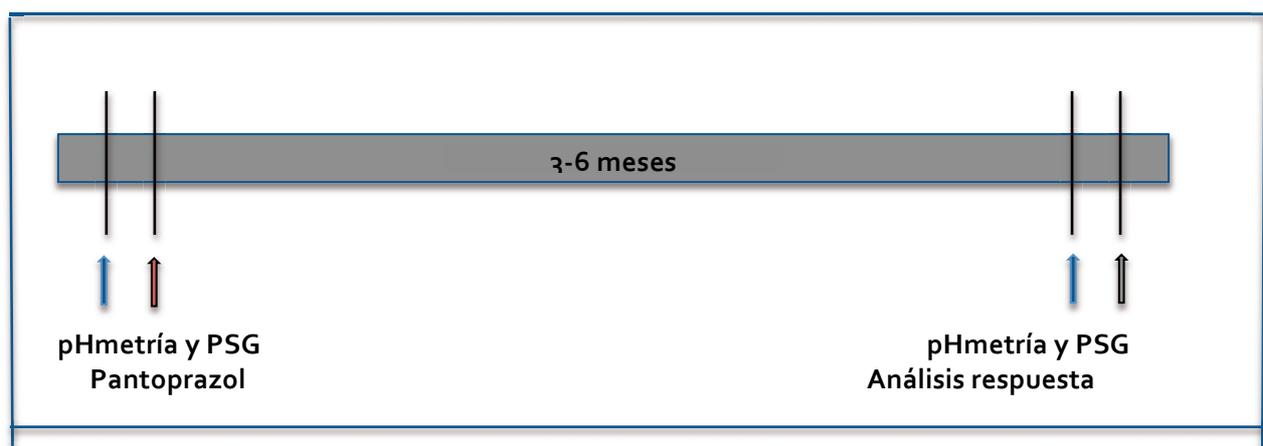
Se propuso inclusión en el estudio a todos los sujetos mayores de 18 años que consultaron por ronquido o alteraciones respiratorias del sueño a las consultas de otorrinolaringología (ORL) entre abril 2005 y abril 2008. A todos los pacientes se les propuso estudiar no sólo su patología respiratoria, sino también realizar un estudio digestivo. Se incluyó a todos los individuos que lo aceptaron, con la excepción de los pacientes con tratamiento médico o quirúrgico previo para ERGE, o pacientes con historia médica previa relevante de patología cardiológica, respiratoria o sistémica.

Protocolo de estudio

En la visita inicial se realizó una historia clínica completa y el paciente fue valorado tanto por el otorrinolaringólogo (ORL) como por el gastroenterólogo.

Para el estudio de ERGE se decidió realizar una prueba objetiva y por ello se optó por un registro de pHmetría de 24 horas (13). Se utilizó una sonda con registro de doble canal para poder obtener un valor preciso de la exposición ácida también a nivel de esófago proximal (28,106). Para su localización precisa se realizó una manometría esofágica previa (107).

Para determinar la patología respiratoria del sueño se practicó una polisomnografía (PSG) nocturna (92). El registro de pHmetría nocturno se hizo coincidir con el registro de polisomnografía.



Tras la pHmetría y la PSG, el paciente fue valorado conjuntamente de nuevo por el otorrinolaringólogo y el gastroenterólogo y, en el caso de SAOS leve o moderado, se propuso tratamiento IBP durante al menos 3 meses. Los pacientes con SAOS grave no se incluyeron en el estudio.

Tras el tratamiento, el paciente fue valorado clínicamente de forma conjunta por el otorrinolaringólogo y el gastroenterólogo de nuevo, y se programaron de nuevo una PSG para objetivar respuesta terapéutica y una pHmetría para verificar bloqueo ácido, monitorización de dosis, y hacer un análisis de los factores predictivos de respuesta.

Valoración ORL

En la visita inicial, se realizó un interrogatorio detallado acerca de los síntomas de alteraciones respiratorias del sueño, y se realizó una graduación del ronquido, la apnea y somnolencia. Para la gradación de ronquido, apnea y somnolencia se aplicó una escala propia (tabla 6), graduada, ya publicada (105). Y para la gradación de somnolencia se aplicó la Escala de Somnolencia de Epworth (ESE) (108).

TABLA 6. Graduación clínica de ronquido, apnea y somnolencia.

GRADO	RONQUIDO	APNEA	SOMNOLENCIA
Grado 0	No ronca.	No apneas.	No somnolencia diurna.
Grado 1	Ronca ocasionalmente, de intensidad leve, dependiendo de las circunstancias (ingesta de alcohol, fatiga..).	Apnea ocasional, dependiendo de las circunstancias (fatiga, alcohol..) o apneas diarias pero de corta duración.	Somnolencia leve no deseada, o episodios de sueño involuntario que ocurren durante actividades que requieren poca atención, o sólo tras ingesta de alimentos, en relación con fatiga o falta de sueño (ESE < 10).
Grado 2	Ronca cada noche, con intensidad importante, y de forma ocasional altera el descanso nocturno de su pareja.	Apneas cada noche, varias veces cada noche, de duración moderada.	Somnolencia moderada, casi diaria, durante actividades que requieren atención, tales como la lectura, o la conducción en autopista (ESE >10, <21).
Grado 3	Ronquido muy intenso, puede molestar desde otra habitación o incluso a los vecinos, despierta al propio paciente.	Apneas cada noche, frecuentes y/o prolongadas, que preocupan a la pareja y/o despiertan al paciente.	Somnolencia grave continua o episodios involuntarios de sueño durante actividades que requieren atención activa como el trabajo, o la conducción en ciudad (ESE > 21).

Tras la exploración física se realizaron rinoscopia anterior, orofaringoscopia, laringoscopia indirecta y endoscopia flexible. Se consideró la exploración como positiva si se evidenciaban lesiones asociadas a reflujo gastroesofágico (8).

En cada visita sucesiva, se graduaron de nuevo ronquido, apnea y somnolencia.

Valoración clínica digestiva

Se realizó una historia médica completa. Además de preguntar sobre los antecedentes personales, familiares y patológicos del paciente se realizó un interrogatorio específico sobre la clínica de RGE.

Los síntomas de ERGE se evaluaron utilizando un cuestionario clínico específico: la frecuencia e intensidad de la pirosis y regurgitación se anotaron y clasificaron en todos los pacientes, con una puntuación máxima de 6.

- La *frecuencia* se puntuó como: 0, menor de una vez a la semana; 1, semanal; 2, de dos a cuatro días a la semana; y 3, de cinco a siete días a la semana.
- La *intensidad* se puntuó como: 0, ausente; leve, no interfiere con las actividades diarias; moderada, interfiere algo pero permite la actividad diaria; y 3, grave, interfiere de forma importante con la actividad diaria.

Se consideró que los pacientes presentaban sintomatología de RGE si la gradación era igual o superior a 2. Y esta gradación de intensidad y frecuencia de la sintomatología de reflujo se realizaron en la valoración clínica inicial y sucesivas.

Se interrogó también sobre la presencia de sintomatología atípica de reflujo gastroesofágico, registrando la presencia de tos crónica, halitosis, carraspera, disfonía, rinorrea posterior, laringitis y sensación de cuerpo extraño faríngeo.

Se recogió información sobre la presencia de patología digestiva asociada, y sobre los factores de riesgo conocidos para SAOS y ERGE. Se interrogó sobre tabaco, alcohol, y se realizaron medidas de peso y talla en cada visita.

En función de la clínica de RGE, los pacientes se clasificaron en tres grupos: grupo 1, pacientes sin clínica de reflujo gastroesofágico; grupo 2, pacientes con clínica típica (con o sin clínica faríngea asociada); y grupo 3, pacientes con clínica atípica únicamente.

PHmetría esofágica

Se realizó un registro de 24 horas de pHmetría mediante una sonda de doble canal de antimonio, con dos electrodos separados 15 o 21 cm, utilizando una u otra sonda en función de la longitud esofágica del paciente. Previa a la realización de la pHmetría, se realizó una manometría esofágica según técnica y valoración descritas (109) para localizar el esfínter esofágico superior y el inferior, y determinar la longitud del cuerpo esofágico (110).

El electrodo distal se colocó entre 4 y 5.5 cm del esfínter esofágico inferior, y el electrodo proximal a 1 cm del esfínter esofágico superior (103,111). Se decidió el registro de reflujo proximal con el electrodo situado en esta localización para optimizar el registro (112) y minimizar la detección de los artefactos detectados en electrodos de localización faríngea (23,113).

Se consideró que la pHmetría detecta reflujo en el canal proximal si el tiempo total de exposición de la mucosa a $\text{pH} < 4$ es igual o superior al 1% del tiempo de registro total (114,115). Se consideró presencia de reflujo significativo distal una exposición de la mucosa a $\text{pH} < 4$ un tiempo total igual o superior al 4% (23,116).

Se valoró también la presencia de reflujo nocturno en la pHmetría, tanto a nivel proximal como distal (83,117).

Polisomnografía nocturna

Para la polisomnografía se utilizaron electrodos situados en el ángulo externo de ambos ojos para el registro de la actividad ocular, electrodos de superficie situados en la región rolándica de ambos hemisferios para el registro de la actividad cerebral y electrodos situados en el mentón del paciente para la actividad electromiográfica. La posición del paciente, el ritmo cardiaco y la saturación de oxígeno se registraron mediante un sensor nasal termal, una banda torácica, y un pulsioxímetro.

Para la clasificación de la severidad de la alteración del sueño se utiliza el índice de apnea-hipopnea (IAH) (118). Clasificamos a los pacientes como roncadores simples si el IAH era < 10 , SAS leve o moderado cuando el IAH era entre 10 y 30, y SAOS grave si era igual o superior a 30.

La polisomnografía se realizó siempre simultáneamente al registro de 24 horas de pHmetría. El registro de pHmetría no interfiere en absoluto con los resultados de polisomnografía (105,119).



Paciente con el registro de PSG y pHmetría.

Tratamiento con un inhibidor de la secreción ácida gástrica

Tras el estudio inicial con pHmetría y PSG, se recomendó tratamiento con inhibidores de protones a los pacientes roncadores simples, o con una patología del sueño leve o moderada (pacientes con un IAH < 30). El tratamiento pautado fue de 80 mg al día de pantoprazol durante al menos 4 semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento a dosis de 40 mg de pantoprazol por la mañana en ayunas durante 3 a 6 meses más con el fin de optimizar el bloqueo ácido y la respuesta clínica en estos pacientes (120,121). Si el IAH era igual o superior a 30, los pacientes fueron derivados para tratamiento convencional con cirugía o CPAP.

Análisis de respuesta terapéutica

Tras un tratamiento continuado con IBP durante 3-6 meses, el paciente fue valorado clínicamente de nuevo tanto desde el punto de vista de la patología del sueño, como de la ERGE. Se realizó una revaloración completa de la clínica digestiva, así como de la gradación de ronquido, apnea y somnolencia. Y se practicaron un segundo registro de pHmetría y PSG de control al finalizar este periodo, y bajo tratamiento con IBP.

Se consideró respuesta clínica positiva en la patología del sueño cuando ninguno de los tres síntomas: ronquido, apnea y somnolencia alcanzó una puntuación superior a 1, o al menos dos de los síntomas disminuyeron en al menos un punto respecto a la puntuación original. Y se consideró que existía respuesta polisomnográfica positiva cuando se

observó una disminución en el IAH en un 50% respecto al valor original, o alcanzó un valor menor a 20 (Criterios de Stanford) (118).

El paciente fue considerado como respondedor si se evidenciaron tanto una respuesta clínica como polisomnográfica positivas.

Análisis estadístico

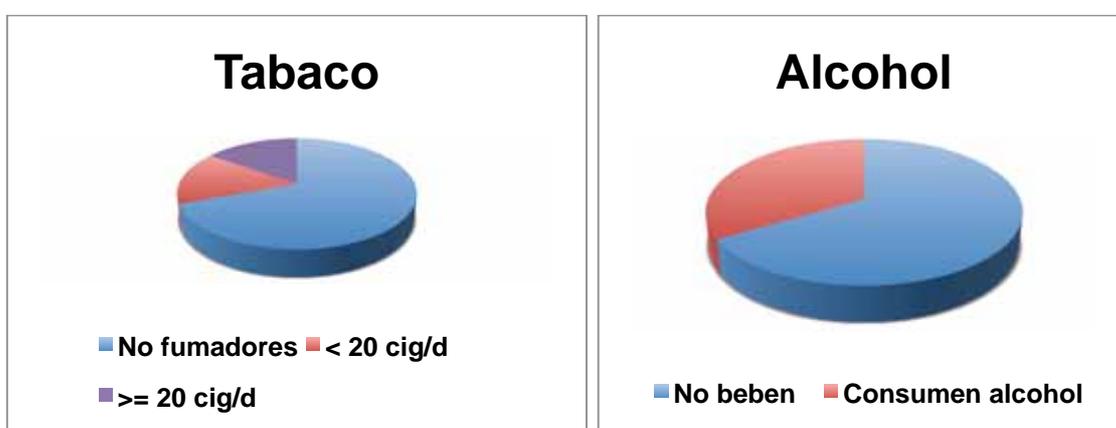
Las variables cuantitativas se presentan como la media \pm la desviación estándar, y las variables cualitativas mediante un porcentaje. Cuando la variable dependiente era cuantitativa y la independiente binaria, utilizamos t Student-Fisher. Para comparar variables cualitativas utilizamos Pearson y Fisher. Para el análisis multivariado utilizamos χ^2 , t Student-Fisher y U Mann-Whitney. Consideramos que los resultados eran estadísticamente significativos cuando la $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

1. DEMOGRAFÍA DE NUESTRA SERIE

Entre abril 2005 y abril de 2008 se estudiaron 291 pacientes con clínica de ronquido, apnea o somnolencia. De estos 291 sujetos, 199 aceptaron participar en nuestro estudio (157 hombres y 42 mujeres). El rango de edad fue de 20 a 76 años, siendo la mediana de 49 años (media de 49.1).

En esta serie 34% de los sujetos eran fumadores y 31% bebían alcohol de forma habitual.



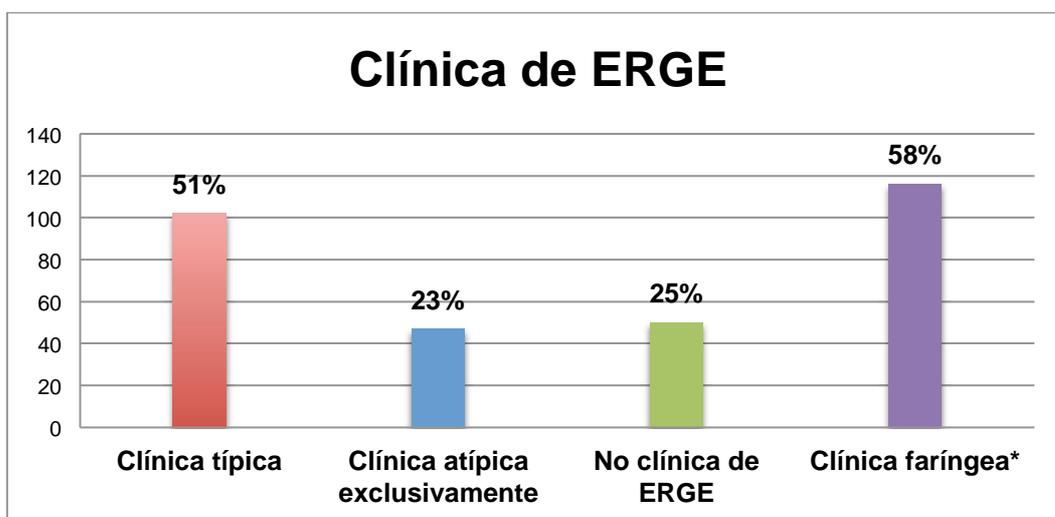
De los 199 pacientes roncadores, una proporción muy elevada, más del 80%, tenían sobrepeso: el IMC medio para hombres fue 28.4 y para mujeres 27.2. En función de la clasificación de obesidad de la organización mundial de la salud (63) la distribución de los pacientes fue la siguiente:

- Bajo peso (IMC < 18,5): ningún paciente (el menor IMC en la serie fue 19).
- Peso normal (IMC 18.5-<25) 35 pacientes, 24 hombres y 11 mujeres.
- Sobrepeso (IMC 25 a <30) 113 pacientes eran pre-obesos, 96 hombres y 17 mujeres.
- Obesidad clase I (IMC 30 a <35) 42 pacientes, 30 hombres y 12 mujeres.
- Obesidad clase II (IMC 35 a <40) 9 pacientes, 6 hombres y una mujer.
- Obesidad clase III (IMC >=40) tres pacientes, dos hombres y una mujer.

2. PREVALENCIA DE ERGE

2. 1. Presencia de clínica de ERGE.

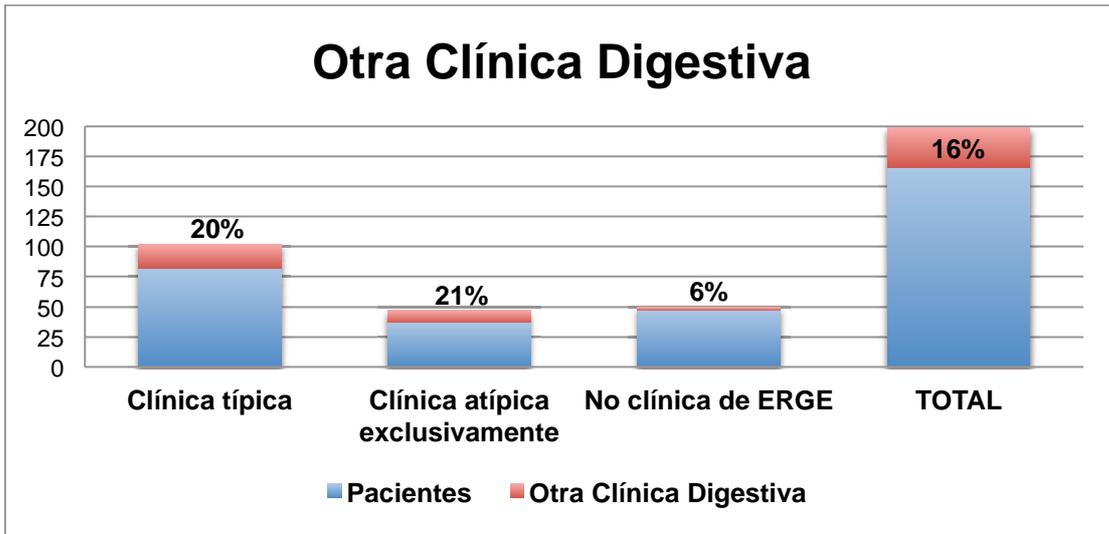
En nuestra serie de 199 pacientes roncadores se realizó un interrogatorio específico, y se encontró que el 75% tenían síntomas de ERGE. En función de la sintomatología clínica, clasificamos a los pacientes en 3 grupos: pacientes con clínica típica digestiva (pirosis y regurgitación con presencia o no de otra sintomatología), pacientes con clínica atípica aislada y pacientes sin clínica.



* En este grupo se incluyeron todos los pacientes con clínica faríngea: tanto aquellos que presentaban síntomas faríngeos asociados a clínica digestiva, que pertenecerían al primer grupo, como los pacientes con clínica exclusivamente faríngea, que pertenecerían al segundo.

2. 2. Otra clínica digestiva.

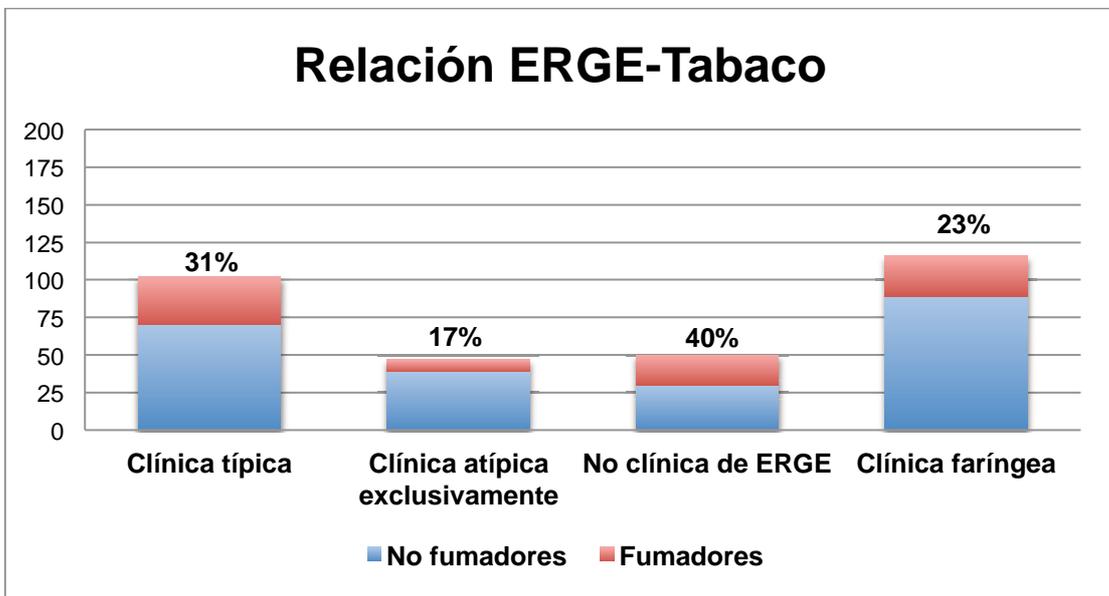
Los pacientes fueron interrogados también por la presencia de otra clínica digestiva: alteración del ritmo deposicional, presencia de dolor abdominal, o de sintomatología sugestiva de dispepsia. La prevalencia en los tres grupos clínicos fue variable.



Refirieron más molestias digestivas los pacientes que tenían cualquier clínica no específica, siendo menores los hallazgos en los pacientes que no referían clínica digestiva alguna ($p= 0.03$).

2. 3. Relación de ERGE con tabaco

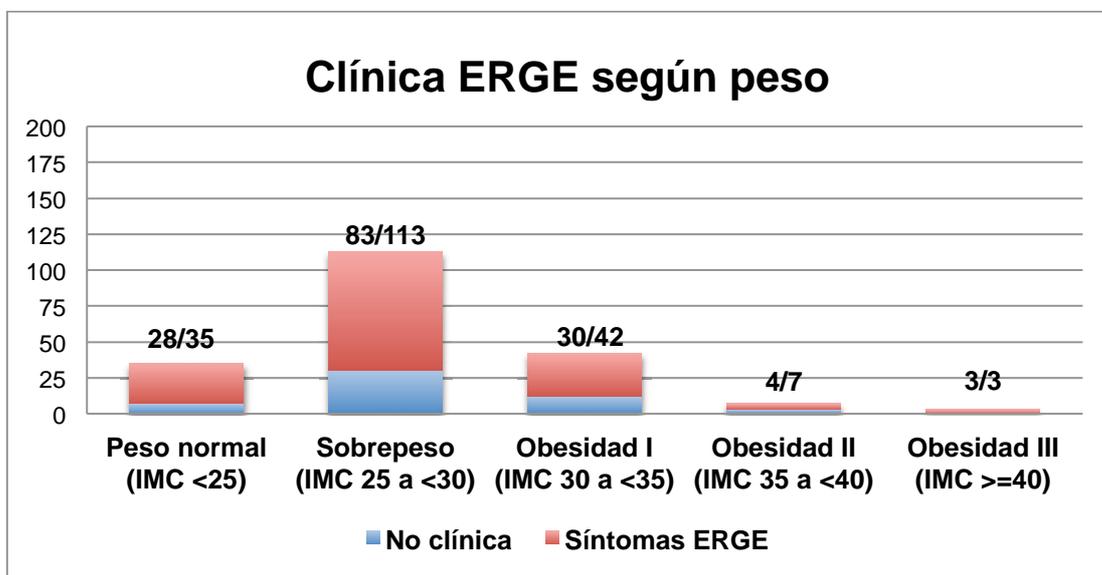
La incidencia de fumadores en relación a la clínica de ERGE también fue variable, oscilando entre el 17% y 40%.



No encontramos relación alguna entre la clínica referida de ERGE y el hábito tabáquico, ni tan sólo en los pacientes con clínica faríngea, en los que la proporción fue incluso menor al 20%.

2. 4. Relación de clínica ERGE con IMC

La prevalencia de clínica de ERGE no fue más elevada en pacientes con mayor IMC. Encontramos una prevalencia de clínica de ERGE del 80% en los pacientes con peso normal, y en torno al 70% en los pacientes con obesidad:



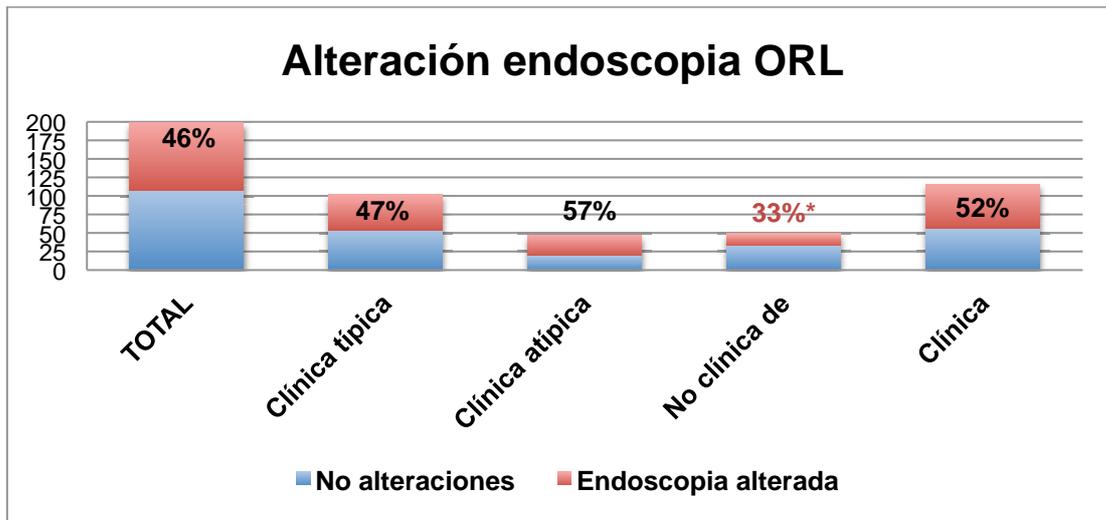
La siguiente tabla representa la prevalencia de la clínica de ERGE en función del peso (agrupando a los 37 pacientes obesos en el mismo grupo):

TABLA 7.	Clínica de ERGE en relación al IMC			
	Clínica ERGE (n 147)	Clínica típica (n 102)	Solo clínica atípica (n 46)	Clínica faríngea (n 116)
Peso normal (IMC <25)	28/35 (80%)	16/35 (46%)	11/35 (31%)	24/35 (69%)
Sobrepeso (IMC 25 a <30)	83/113 (74%)	55/113 (49%)	27/113 (24%)	61/113 (54%)
Obesidad (IMC >=30)	37/52 (71%)	32/52 (62%)	8/52 (15%)	31/52 (60%)

No encontramos diferencias significativas: $p = 0.6403, 0.2312, 0.2062, 0.2997$.

2. 5. Exploración ORL sugestiva de presencia de RGE

A todos los pacientes se les realizó una fibroscopia endoscópica de faringe y rinofaringe. La exploración fue patológica en casi la mitad de los pacientes, encontrando eritema, edema de la hemi-laringe posterior, presencia de granulomas o nódulos o edema en cuerdas vocales.

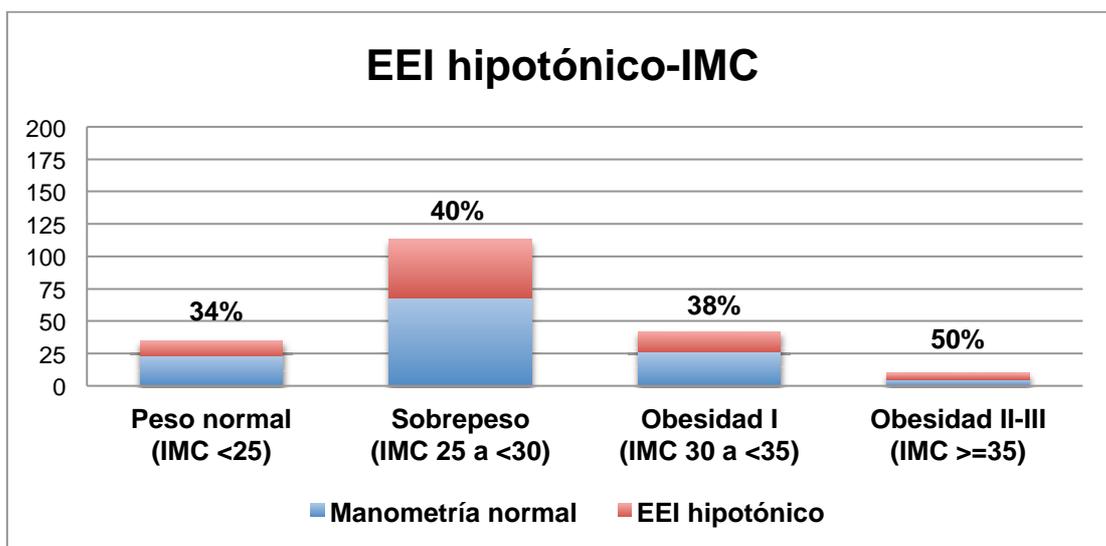


Los pacientes sin clínica digestiva tuvieron una mayor proporción de exploraciones normales $p=0.0488$.

2. 6. Presencia de EEI hipotónico. Relación con IMC

A los 199 pacientes que completaron el estudio previamente a la pHmetría se les realizó una manometría esofágica convencional. En 120 (60%) el EEI fue normal. En los restantes 80 pacientes encontramos un EEI hipotónico. La motilidad del cuerpo esofágico fue normal en 198 pacientes, y únicamente en un paciente se identificó tanto un EEI hipotónico, como una peristalsis esofágica alterada.

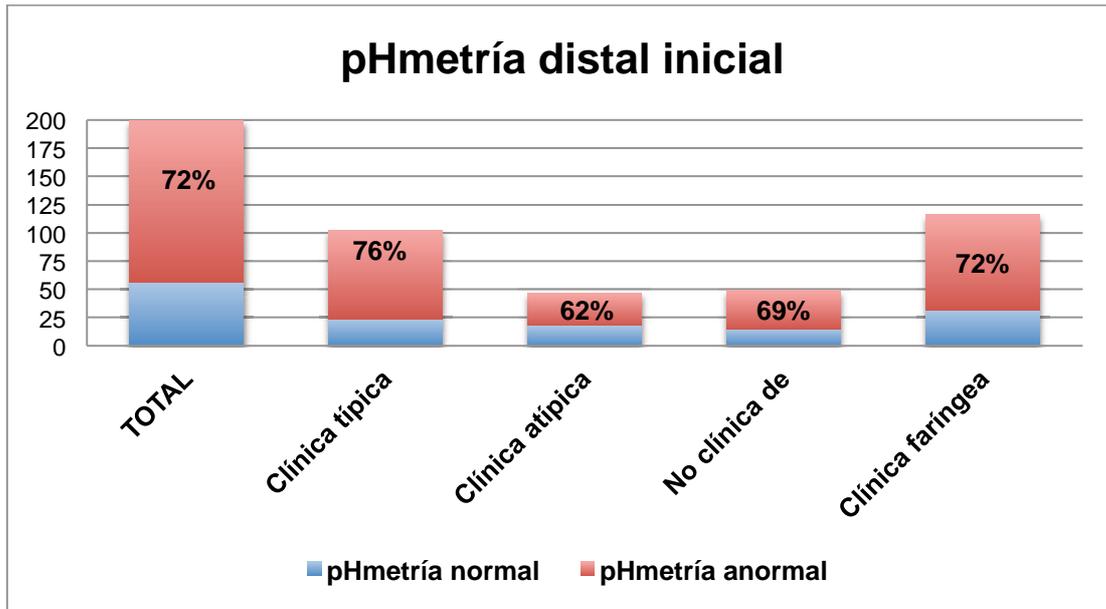
Al correlacionar la presencia de EEI hipotónico con el IMC se encontró un tono disminuido en una proporción de 35% a 50% en los diferentes grupos clínicos:



No se encontró mayor prevalencia de EEI hipotónico en los pacientes con peso más elevado ($p=0.83$).

2. 7. Resultados de pHmetría distal inicial.

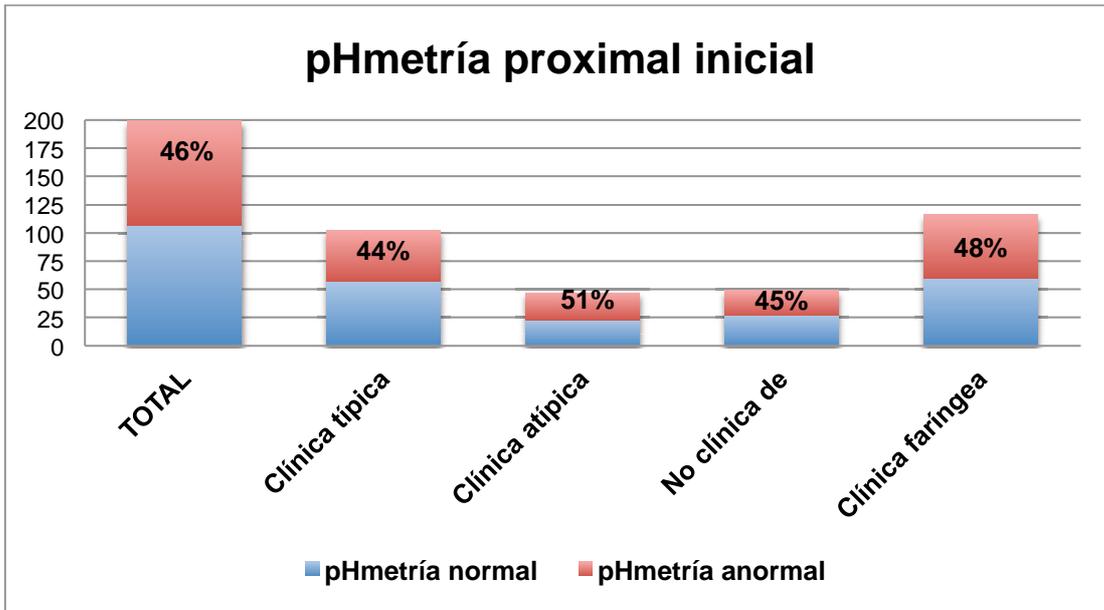
La presencia de RGE ácido patológico en los tres grupos clínicos, así como en los pacientes con clínica faríngea fue muy elevada en el registro de pHmetría inicial:



La incidencia de RGE en nuestra serie de pacientes roncadores fue mayor al 70% incluso en ausencia de clínica. Las diferencias entre los distintos grupos clínicos no fueron significativas ($p=0.17$).

2. 8. Resultados de pHmetría proximal inicial.

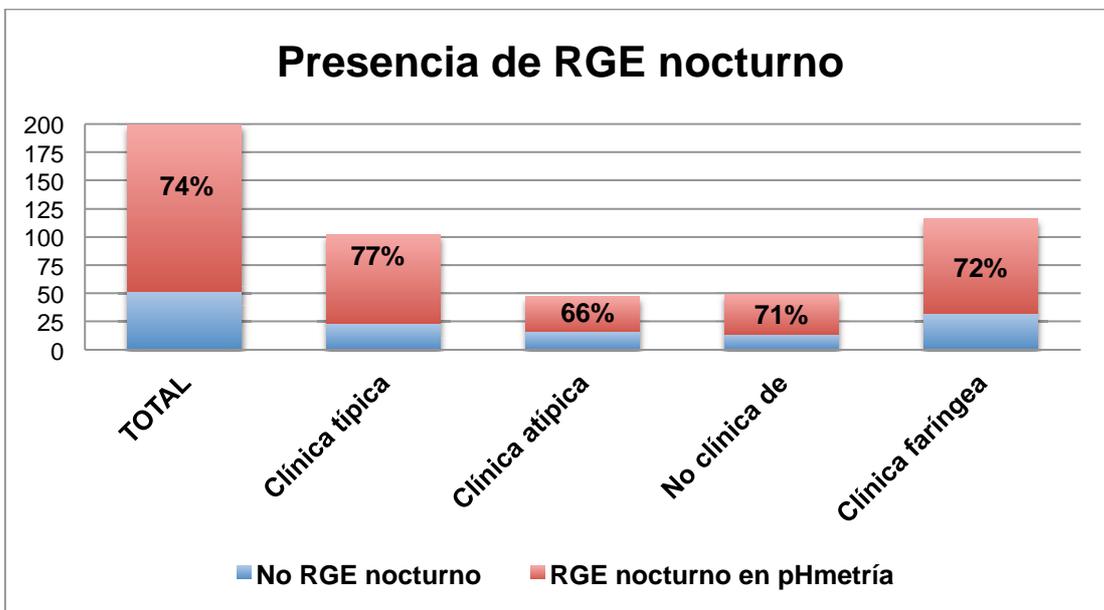
Se encontró RGE ácido patológico en el electrodo proximal de la pHmetría inicial en casi la mitad de los pacientes:



Las diferencias entre los distintos grupos clínicos no fueron significativas ($p=0.7209$).

2. 9. Presencia de RGE nocturno.

La incidencia de RGE ácido nocturno se detectó elevada en la pHmetría inicial realizada a los 199 pacientes, pero no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos clínicos ($p=0.3204$):



Se realizó un análisis de la correlación entre la presencia de RGE nocturno y la obesidad, y no se encontró mayor presencia de RGE nocturno entre los pacientes con obesidad frente a los pacientes con peso normal ($p=0.38$).

3. ALTERACIÓN DEL SUEÑO.

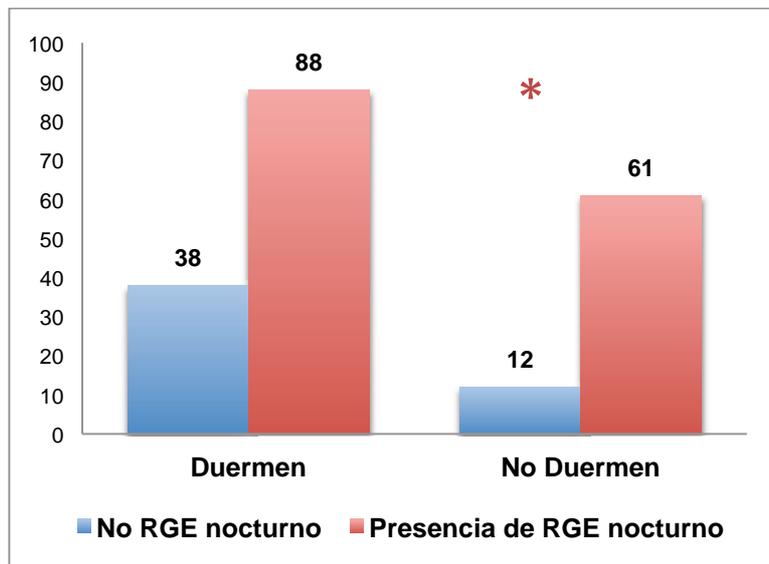
3. 1. Resultados del cuestionario clínico de sueño

La distribución de pacientes en función de su gradación clínica (entre 0, no afectación, y 3, afectación máxima) de ronquido, apnea y somnolencia en la visita inicial fue la siguiente:

TABLA 8. GRADACIÓN CLINICA DEL SUEÑO			
GRADO	RONQUIDO	APNEA	SOMNOLENCIA
Grado 0	1	51	72
Grado 1	9	73	78
Grado 2	123	67	43
Grado 3	65	4	4

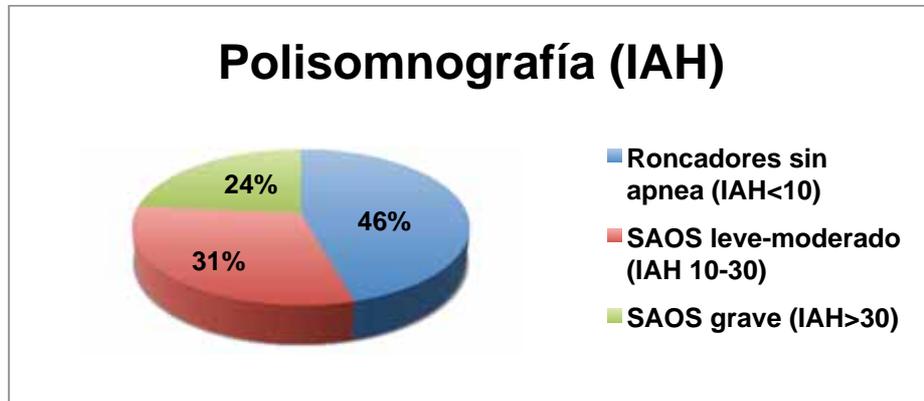
3. 2. Relación de la clínica de ronquido y somnolencia con el reflujo nocturno

Se pudo demostrar relación entre los pacientes con ronquido importante (grados 2 y 3) y somnolencia significativa (grados 2 y 3) y la presencia de RGE nocturno en la pHmetría inicial ($p=0.047$):



3. 3. Resultados de la polisomnografía inicial

La PSG inicial realizada en nuestra serie de pacientes mostró un IAH medio de 11.6 (el rango fue entre 0 y 103.3):



La mayoría de los pacientes en nuestra serie eran varones y con sobrepeso, pero esta tendencia aumentaba con la gravedad de la patología respiratoria obstructiva del sueño, tanto para la proporción de varones, como para el IMC.

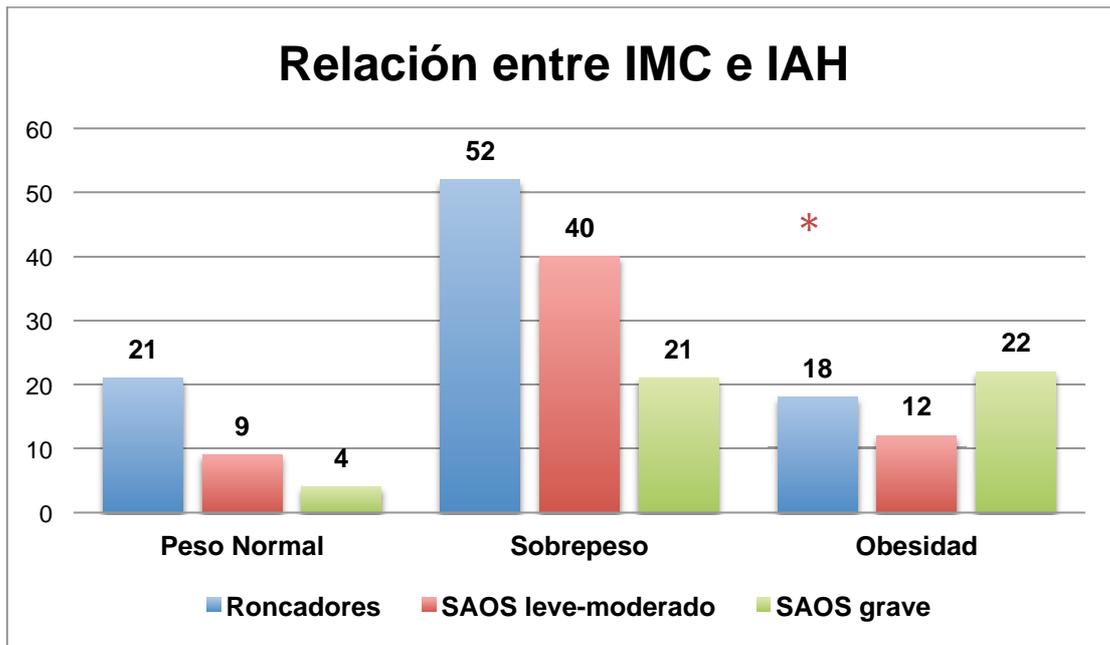
TABLA 9.	Sexo (% varones)	IMC promedio
Roncadores sin apnea (IAH < 10)	67%	26.7
SAOS leve-moderado (IAH 10-30)	85%	27.7
SAOS grave (IAH > 30)	94%	30.0

El efecto de los

dos factores en la patología obstructiva del sueño es significativo, con $p=0.0001$ para el sexo masculino y $p=0.00001$ para la obesidad.

3. 4. Relación entre IMC e IAH:

Al aumentar el peso, encontramos una proporción de pacientes con afectación del sueño más elevada. Se pudo demostrar correlación entre la severidad de la patología respiratoria del sueño y el peso ($p=0.007$):

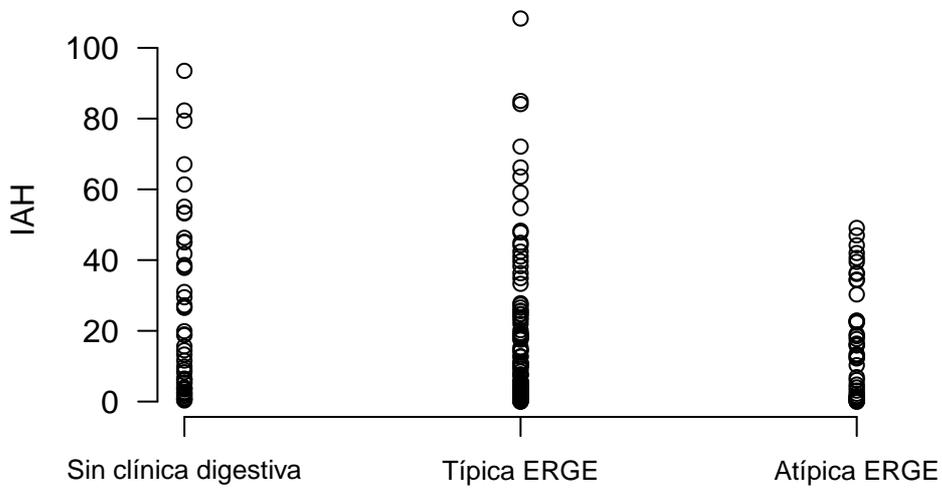


4. RELACIÓN ENTRE LA ERGE Y LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO.

4. 1. Relación entre la severidad de la alteración del sueño y la clínica de ERGE

El número de pacientes roncadores sin apnea o con SAOS leve, moderada o grave en cada grupo clínico se distribuye de forma aleatoria. Cuando representamos cada resultado de la PSG realizada al inicio del estudio de cada paciente en función de su clínica de ERGE, no se encontró correlación alguna:

Clínica digestiva



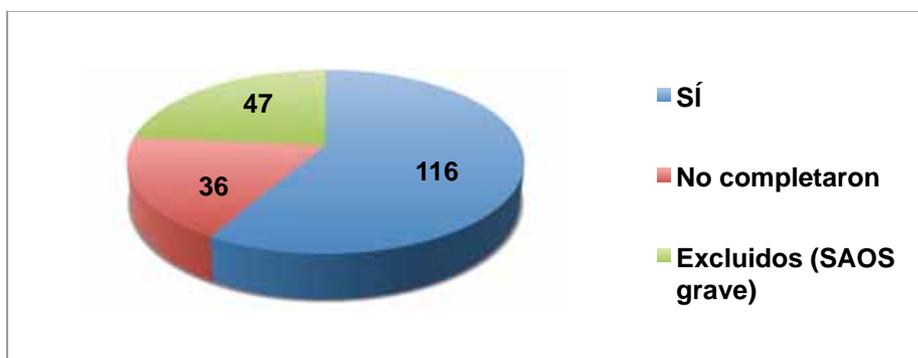
4. 2. Relación entre pHmetría y la polisomnografía

Los pacientes con mayor afectación respiratoria presentaron de forma significativa más incidencia de RGE ácido. No se evidenció, sin embargo, correlación entre la intensidad de la alteración del sueño y la prevalencia de RGE ácido patológico proximal o presencia de RGE nocturno:

TABLA 10.		Roncador (n 91)	IAH 10-30 (n 61)	IAH>30 (n 47)	P
Esófago proximal	pH \geq 1%	45	23	22	0.35
	RGE nocturno	32	16	15	0.51
Esófago distal	pH \geq 4%	62	38	42	0.006
	RGE nocturno	66	41	38	0.28

5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP

5. 1. Número total de pacientes tratados:



Se propuso tratamiento a 152 pacientes pero sólo 116 pudieron ser estudiados. Los 36 pacientes restantes o no completaron el tratamiento durante un mínimo de 12 semanas, o no se pudo valorar la respuesta al mismo, al no disponer de una segunda PSG o pHmetría de control. Los pacientes con SAOS grave (47 en total) fueron excluidos; estos pacientes fueron remitidos para tratamiento convencional con CPAP.

5. 2. Respuesta clínica de RGE al tratamiento IBP

La pirosis y regurgitación mejoraron en el 99% de los pacientes tras el tratamiento IBP, y los síntomas atípicos mejoraron en el 68% (56/82).

5. 3. Respuesta clínica del sueño al tratamiento IBP

La gradación de ronquido, apnea y somnolencia disminuyó globalmente de forma significativa con el tratamiento. Al tabular el promedio de gradación para ronquido, apnea y somnolencia tras el tratamiento frente a la gradación inicial:

TABLA 11.	Tras tratamiento (media)	Gradación inicial (media)	p
Ronquido	1.31	2.32	<0.00001
Apnea	0.59	1.31	0.0001
Somnolencia	0.38	0.84	0.0001

Se pudo apreciar una disminución significativa de la gradación de ronquido de un 44% (de 2.32 a 1.31), y de la apnea y somnolencia de un 55% (de 1.31 a 0.59 en el caso de la apnea y de 0.84 a 0.38 en el caso de la somnolencia).

5. 4. Resultados de pHmetría de control, post-tratamiento

La pHmetría realizada tras el tratamiento mostró una reducción significativa del RGE ácido tanto a nivel proximal como distal con el tratamiento IBP. Al tabular los valores de pHmetría tras tratamiento frente a la pHmetría inicial:

TABLA 12.	pHmetría tras trat. media (rango)	pHmetría inicial media (rango)	p
Esófago distal	12.1 (0.6-63)	6.5 (0.2-31)	0.0001
Esófago proximal	0.99 (0-8)	1.58 (0-15.2)	0.02

Se encontró una disminución significativa tanto en el esófago distal como en el proximal.

5. 5. Resultados de la pHmetría en función del peso

La mejoría en la pHmetría en los diferentes grupos de peso, tanto calculada en forma de promedio como calculada paciente a paciente, fue equivalente en pacientes con peso normal, con sobrepeso y con obesidad. No se encontraron diferencias significativas ($p=0.65$).

TABLA 13.	PHMETRÍA. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL PESO		
	pHmetría tras trat.	pHmetría inicial	Paciente a paciente
Peso normal	2.8	6.9	5.6
Sobrepeso	5.7	10.1	5.5
Obesidad	6.8	12.9	5.8

5. 6. Respuesta completa al tratamiento IBP

Se pudo evidenciar mejoría objetiva en la patología del sueño en un 78% de nuestros pacientes únicamente con tratamiento con pantoprazol. De estos pacientes, casi un 50% mejoraron tanto clínicamente (en la gradación clínica de ronquido, apnea y somnolencia) como polisomnográficamente según los criterios estrictos de Stanford (118).



*La respuesta clínica: mejoría en gradación de ronquido, apnea y somnolencia.

**La respuesta en PSG: según los criterios de Stanford (118).

No hubo diferencias de tratamiento entre los pacientes tratados durante 3 y 6 meses.

5. 7. Resultados de la PSG de control, post-tratamiento

El IAH promedio en todos los pacientes tratados (media/mediana) tras el tratamiento (14.34/9.8) no se modificó respecto al inicial (14.30/10.45). Sin embargo, la diferencia es significativa entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los que no lo hicieron ($p=0.003$).

En la tabla se representan los valores promedio de IAH tras el tratamiento, frente a los valores obtenidos en la PSG inicial:

TABLA 14.	IAH tras tratamiento (media/mediana)	IAH inicial (media/mediana)
Respondedores	6.62 / 5.6	12.8 / 6.2
No respondedores	20.73 / 15.9	15.73 / 14.7

5. 8. Respuesta al tratamiento IBP en la patología de sueño, según el peso

No se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento en función del peso, respondieron de forma equivalente tanto los pacientes más delgados como los más obesos ($p=1$).

	Respuesta completa	Sólo respuesta clínica	Sólo respuesta en PSG	No respuesta
Peso normal (IMC <25) (n 25)	13 (52%)	2 (8%)	5 (20%)	5 (20%)
Sobrepeso (IMC 25-<30) (n 62)	30 (48%)	7 (11%)	9 (15%)	16 (26%)
Obesidad (IMC >=30) (n 29)	14 (48%)	2 (7%)	9 (31%)	4 (14%)

6. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP

Se realizó un análisis de los diferentes factores en los pacientes con una respuesta completa al tratamiento frente a los que no respondieron:

	Respuesta completa (n 55)	No respuesta (n 59)	p
Edad	49.63±12.76	50.32±12.24	0.690
IMC	27.47±4.11	27.34±3.94	0.976
Sexo (proporción de varones)	53.0%	47.0%	0.186
Tabaco	55%	45.2%	0.458
Alcohol	55 %	45%	0.360
IAH	12.83±14.09	15.73±12.49	0.085
Pirosis	43.2%	56.8%	0.385
Regurgitación	50%	50%	0.932
Sintomatología atípica	46.3%	53.7%	0.349
Endoscopia ORL +	53.6%	46.4%	0.356
pH proximal inicial anormal	67.2%	32.8%	0.000
pH distal inicial anormal	54.9%	45.1%	0.043

Se constató que la detección de RGE patológico en la pHmetría inicial, previa al tratamiento, era un factor predictivo de respuesta: 55% de los pacientes con respuesta completa respondieron, respecto a sólo 45% en los no se demostró respuesta.

Factor predictivo de respuesta: pHmetría proximal inicial

La detección de un valor patológico en el registro inicial de pHmetría en el electrodo proximal predice una mejoría en la clínica del sueño con tratamiento con pantoprazol ($p < 0.001$):

TABLA 17.	PHMETRIA PROXIMAL	
	Normal	Patológica ($\geq 1\%$)
Respuesta completa a tratamiento (n=57)	16	41 (67%)
No respuesta completa (n=59)	39	20 (33%)

DISCUSIÓN

La ERGE y SAOS son dos entidades que con cierta frecuencia coinciden en el mismo individuo (85,92,122,123). Esta asociación se sustenta en evidencias fisiopatológicas demostrables. El reflujo retrógrado de contenido gástrico es dependiente del gradiente de presión establecida en el EEI, y el reflujo está especialmente potenciado en pacientes con patología respiratoria en los que la presión intratorácica negativa puede ser más alta, provocada por la obstrucción al flujo aéreo (2,124,125). Por otro lado, el aclaramiento esofágico, tanto mediante el peristaltismo como la salivación, está alterado negativamente durante la noche. Asimismo, se ha demostrado que la migración proximal de ácido instilado en el esófago está favorecida durante el sueño (2,126).

La mucosa faríngea no sólo es especialmente susceptible al insulto ácido (127), sino que, además, el RGE puede alterar la actividad neuromuscular faríngea y laríngea, tanto por un efecto tóxico directo del ácido, como de forma indirecta mediante un reflejo neural, de forma análoga al broncospasmo reflejo que se observa en presencia de RGE (2). La toxicidad del jugo gástrico en la mucosa extraesofágica faringo-laríngea es proporcional a la duración e intensidad de la exposición ácida (8,127).

DEMOGRAFÍA. PREVALENCIA DE LA ERGE

La prevalencia de la ERGE en pacientes con SAOS es significativamente más elevada que en la población general (92,128). De hecho, en nuestra serie tan sólo 25% de los sujetos con patología del sueño no tenían síntomas de RGE, pero incluso en estos pacientes sin síntomas esofágicos, un 71% tenían una exposición anormal de ácido en el esófago distal. En general, más de la mitad de los 199 pacientes que consultaron únicamente por clínica de ronquido, apnea o somnolencia, tenían síntomas típicos de ERGE. Estos hallazgos son equivalentes a los de dos series poblacionales: Morse y cols (92) en 136 pacientes, y Valipour y cols en 271 (123) encontraron una prevalencia de síntomas de ERGE superior al 70%. Por el contrario, en la serie de 1342 individuos investigados por Kim (129) la prevalencia de síntomas de RGE fue sólo del 25%, si bien en este trabajo la presencia de RGE se diagnosticó mediante un cuestionario de 10 preguntas.

Factores de riesgo

En nuestra población de estudio, tal como era de esperar, la mayoría de los pacientes eran hombres (79%), fumaban (66%) y bebían alcohol de forma habitual (69%). Estas

proporciones son mayores a las referidas para la población general española (ver tabla 18). A pesar de que tanto el tabaco como el alcohol son factores de riesgo reconocidos para ambas patologías, y nuestros hallazgos son equivalentes a los de las series mencionadas, en ningún caso el análisis multivariado encuentra el tabaco o el alcohol como factor de riesgo para la gravedad del RGE o del SAOS. Este hecho se ha confirmado también en dos series de cohortes de gran tamaño tanto en Suecia (130), como en Estados Unidos (90).

TABLA 18. Factores de riesgo en nuestra serie y en la población española.

	TABACO	ALCOHOL	OBESIDAD
Hombres	66%	69%	24%
Mujeres	95.8%	91.7%	33%
España 2004 (131)	28.1%	56.1%	14.5%

Por el contrario, el IMC se ha descrito como factor predictor de riesgo del desarrollo de RGE en pacientes roncadores (90), así como en pacientes con obesidad mórbida (IMC promedio de 47.8 kg/m²) (132). El IMC medio en nuestra serie, de 28.4 en hombres y 27.2 kg/m² en mujeres, es considerado como sobrepeso, y es superior al 71% de la población española (133). Estos hallazgos son superponibles a los de series de pacientes equivalentes a la nuestra en la literatura (85,99,123).

La obesidad es el factor de riesgo reversible más importante para el SAOS (134,135). De hecho, en nuestra serie se ha podido constatar que al aumentar el peso aumenta la gravedad del SAOS, pero el aumento de peso –a pesar de ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la ERGE- no aumenta el riesgo de desarrollo de ERGE en los pacientes. Nuestros hallazgos son análogos a los de la serie de 1023 pacientes de Kim y cols (129). A pesar de que la obesidad es un factor de riesgo para ambas entidades, no es un factor suficiente para el desarrollo de ERGE en pacientes con SAOS, tal como también concluyen Sabaté y cols (135) en su estudio realizado en 68 pacientes con obesidad mórbida.

PREVALENCIA DE SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE ERGE

La prevalencia de síntomas de ERGE fue elevada en nuestra serie de pacientes, de forma semejante a la serie de Valipour y cols (123). De este modo, en nuestra serie la presencia de sintomatología típica y atípica de ERGE fue del 51% y 58% respectivamente, frente al 60% y 51.3% en la citada serie británica realizada también en pacientes roncadores.

A pesar de tratarse de pacientes con patología respiratoria obstructiva del sueño, la presencia de clínica exclusivamente faríngea fue del 23%, equivalente a la esperada en

una población de pacientes con ERGE (8). También lo fue la proporción de pacientes con exploración otorrinolaringológica patológica (un 46%), y, tal como era de esperar (136), esta fue negativa en mayor proporción en pacientes sin clínica. Se pueden considerar pues, los pacientes con patología obstructiva del sueño como un grupo más de pacientes con ERGE. Según la definición de Montreal (15) corresponden a un síndrome extraesofágico.

Desde un punto de vista clínico, en nuestra serie tres de cada cuatro pacientes que consultaron por alteraciones del sueño tenían sintomatología de ERGE. Sin embargo, en el presente estudio no sólo se estudió el RGE en pacientes con patología respiratoria del sueño mediante valoración clínica tal como se había hecho previamente (92,98,123), sino también mediante pHmetría de 24 horas simultánea a la PSG nocturna.

Registro inicial de pHmetría

La pHmetría esofágica se ha considerado como la mejor herramienta para cuantificar la exposición ácida esofágica, y se ha podido demostrar su correlación con los síntomas de ERGE (13,110). En el presente estudio se encontró una proporción muy elevada de registros anormales: más del 70% de los pacientes tenían niveles elevados de exposición ácida en el esófago. Se identificó también una frecuencia elevada de RGE nocturno, en más del 70% de los pacientes, en los diferentes grupos clínicos.

La proporción de pHmetría alterada fue muy alta en todos los grupos clínicos, independientemente de su sintomatología digestiva; incluso en ausencia de clínica alguna de ERGE, la presencia de reflujo patológico a nivel del esófago distal fue del 69%, y a nivel del esófago proximal del 45%. De este modo, la sintomatología clínica no predice la presencia de ERGE en los pacientes que roncan, por lo que no permite seleccionar qué pacientes serán tributarios de IBP.

En el momento actual se cuestiona la utilidad y fiabilidad de la monitorización del RGE ácido mediante pHmetría esofágica en el esófago proximal (137,138). Se conoce que la combinación de pHmetría con impedanciometría es más sensible que la determinación aislada de pH en la evaluación de la ERGE, pudiendo detectar no sólo el reflujo ácido, sino el reflujo débilmente ácido o no ácido (139). Sin embargo, al inicio de nuestro estudio esta técnica y las guías de práctica clínica todavía consideraban que "eran necesarios más estudios para establecer los beneficios del tratamiento del reflujo no ácido o débilmente ácido, y determinar la importancia clínica del estudio mediante impedanciometría" (140). Además, la información disponible actualmente del papel de RGE no ácido se conoce en pacientes con ERGE, y estos datos pueden no ser superponibles a la población de pacientes roncadores: el papel de RGE no ácido en este contexto puede ser diferente.

No obstante, en nuestra serie los resultados son muy relevantes: se encontró exposición ácida anormal en el esófago proximal en 46% de todos los pacientes, y en el 50% de los que presentaban síntomas faríngeos.

Es importante mencionar una serie de consideraciones técnicas referentes al registro de RGE en el electrodo proximal. La limitación fundamental no es la especificidad, que se considera muy alta (141,142), sino la baja sensibilidad (143) de la pHmetría proximal. Para aumentar la sensibilidad en la literatura se destaca la importancia de la determinación de la localización del electrodo mediante manometría previa (107,144), y su colocación en esófago proximal en lugar de la hipofaringe, para minimizar los artefactos en el registro (141,144). Además, el valor diagnóstico más estable y reproducible para el diagnóstico de RGE a nivel proximal es el utilizado en nuestra serie, el porcentaje de tiempo a $\text{pH} < 4$ (115,143). Estos hallazgos se han confirmado recientemente (142) en una serie de 81 pacientes.

Alteración del sueño

El SAOS es de prevalencia muy elevada en la población general. En un estudio poblacional riguroso se encontró que hasta un 2% de las mujeres y un 4% de los hombres de 30-60 años tienen SAOS (145). Un factor de riesgo reconocido muy importante para el SAOS, además del sexo masculino, es la obesidad.

En nuestra serie, se encontró una amplia distribución de pacientes con patología del sueño leve, moderada y grave tanto desde punto de vista clínico (gradación clínica de ronquido, apnea y somnolencia) como teniendo en cuenta la PSG. Y, tal como era esperable (90), la mayoría de pacientes fueron varones y con sobrepeso. El grado de obesidad y la proporción de varones aumentó de forma muy significativa con la gravedad del SAOS.

Se pudo demostrar relación ($p < 0.01$) entre la presencia de RGE nocturno en la pHmetría y la afectación importante del sueño: clínica de ronquido y somnolencia significativas (ronquido diario y de intensidad relevante, y somnolencia diaria durante actividades que requieren atención).

RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE ERGE Y SAOS

Sin embargo, a pesar de demostrar una presencia elevada de ERGE en estos pacientes, y poder demostrar la relación entre la presencia de RGE nocturno y la clínica de SAOS, no

encontramos correlación directa entre la intensidad de los síntomas respiratorios y la presencia de síntomas de ERGE o pHmetría compatible. A mayor gravedad de SAOS no hay más prevalencia de síntomas de ERGE, ni mayor proporción de pacientes con pHmetría patológica.

Este hecho es compatible con la mayoría de evidencia de la literatura (92,96,129,146–148). En 2002 Valipour *y cols* (123) analizaron el RGE en una población de 271 pacientes roncadors. A pesar de no realizar PSG en sus pacientes, obtuvieron resultados análogos a los nuestros. En 2004 Morse *y cols* (92) en su serie de 136 pacientes que roncaban tampoco encontraron relación entre la gravedad del SAOS y la clínica de ERGE, evaluada mediante cuestionario, sin pHmetría. Tampoco se ha encontrado relación en otros estudios (ver tabla).

Mención especial merece el estudio de Kim *y cols* (129), entre 1342 pacientes consecutivos remitidos para estudio del sueño, entre los que se realizaron una PSG, y una evaluación clínica de ERGE. Se encontró mayor incidencia de ERGE entre pacientes más obesos, pero no relación entre la gravedad de los síntomas de ERGE y SAOS, para ningún grupo de peso.

TABLA 19. Asociación entre la gravedad de ERGE y de SAOS

	SAOS (n)	Controles (n)	Estudio de SAOS	Estudio de ERGE	Relación SAOS- ERGE
Penzel <i>y cols</i> (146)	15	0	PSG	pH 24 h	NO
Ing <i>y cols</i> (96)	63	41	PSG	pH 8 h	NO
Valipour <i>y cols</i> (123)	135	0	Clínica	Clínica	NO
Green <i>y cols</i> (97)	331	0	PSG	Clínica	SÍ
Ozturk <i>y cols</i> (148)	19	0	PSG	pH 24 h	NO
Kim <i>y cols</i> (129)	726	297	PSG	Clínica	NO
Morse <i>y cols</i> (92)	101	0	PSG	Clínica	NO
Guda <i>y cols</i> (149)	63	31	PSG	Clínica	NO

Tomada del metanálisis de Galmiche (147)

Tan sólo en el estudio de Green *y cols* (97), así como en una serie corta publicada en forma de resumen (150), en 27 pacientes, se ha encontrado relación entre la gravedad del SAOS y la intensidad del RGE nocturno asociado. En nuestra experiencia, la gravedad del RGE nocturno también se relacionó con mayor ronquido y somnolencia, pero no se encontró relación entre mayor intensidad de ERGE con mayor afectación por SAOS. El mecanismo fisiopatológico implicado en esta asociación es que el RGE nocturno es

favorecido por RTEEL, no por el aumento de la presión negativa intra-esofágica (151). De este modo podemos entender la asociación de RGE nocturno con mayor afectación por SAOS; pero también porqué al aumentar la gravedad del SAOS –y por ello mayor gradiente de presión tóraco-abdominal– no aumenta la intensidad del RGE.

La ERGE y SAOS comparten mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo, pero no tienen una relación causal directa: en este caso, la prevalencia y gravedad de ERGE habrían aumentado de forma paralela a la intensidad del SAOS. Así pues, la ERGE estaba presente en nuestros pacientes con SAOS independientemente de su sintomatología clínica, pero también de la gravedad de su desorden respiratorio.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IBP

El tratamiento con IBP se ha utilizado en pacientes con SAOS, tal como se ha expuesto en la introducción, y ha mostrado efectividad no sólo en mejorar la calidad del sueño sino también en un alivio del ronquido, apnea y somnolencia (96,99,104,152). Se ha podido demostrar, además, una mejoría objetiva en el descanso nocturno de pacientes con SAOS mediante PSG (98,103).

En nuestra serie fue notable encontrar que un 99% de nuestros pacientes refirieron una disminución franca en los síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación) tras el tratamiento. Esta diferencia se objetivó también mediante pHmetría: se encontró una reducción significativa del RGE ácido tanto a nivel del electrodo distal como proximal. Esta respuesta mayor a la esperada (121,153), puede indicar que el reflujo ácido juega un papel más importante que el RGE no ácido en este grupo de pacientes.

Tras 3-6 meses de tratamiento –con pantoprazol a dosis iniciales de 80 mg al día, seguidas de una dosis de mantenimiento de 40 mg–, se consiguió una respuesta completa (clínica y polisomnográfica según criterios estrictos) de SAOS en 57 pacientes de un total de 116 (49%). La gradación de ronquido, apnea y somnolencia disminuyeron de forma significativa con el tratamiento. En total, se consiguió una mejoría clínica o en los parámetros de PSG, o en ambas, en un 78% de los pacientes. Es más, el tratamiento con IBP ayudó a nuestros pacientes independientemente de la gravedad del SAOS.

Nuestros resultados son compatibles con los obtenidos en series similares: Johnson y cols (100) en el estudio realizado en 645 pacientes con ERGE encontraron mejoría en la clínica de SAOS en el 73% de los pacientes. El resto de estudios publicados realizados en series de menos de 30 pacientes (93,98,99,101,102) muestran en todos los casos una mejoría clínica en la eficiencia del sueño en pacientes con SAOS leve y moderada con tratamiento IBP. Y en el estudio de Friedman y cols (103), realizado en pacientes con

SAOS grave, se evidenció una mejoría clínica y en los parámetros de la PSG en los 41 pacientes tratados equivalente a la evidenciada en nuestros pacientes.

El tratamiento aislado con IBP no es claramente útil para otros síntomas relacionados con el reflujo faringo-esofágico, tales como la laringitis crónica o la afonía (154,155), pero nuestros resultados sí demuestran una eficacia del tratamiento con IBP para el ronquido, la somnolencia y la apnea del sueño leve y moderada.

En nuestro estudio, además, se realizó un análisis de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con IBP en este grupo de pacientes. Encontramos que ni la edad ni el sexo fueron predictivos de respuesta. El IMC, a pesar de que existe evidencia en la literatura de que puede predecir respuesta al tratamiento en pacientes con ERGE (156), no lo hace en pacientes con SAOS. La presencia de síntomas típicos o atípicos de ERGE o la gravedad de la patología respiratoria obstructiva del sueño tampoco tenían valor predictivo en la respuesta al tratamiento con IBP. Sin embargo, la presencia de una pHmetría anormal, especialmente a nivel del esófago proximal, sí mostró ser un factor predictivo significativo para el éxito terapéutico: 67% de los pacientes con pHmetría patológica respondieron con éxito al tratamiento, frente a únicamente un 29% de los pacientes con una pHmetría proximal normal.

Basándonos en estos resultados, podemos considerar que ante un paciente con SAOS leve o moderada el estudio preliminar mediante pHmetría de doble canal permitirá seleccionar a los pacientes tributarios de tratamiento con IBP. Y en un contexto en el que la realización de una pHmetría de doble canal no fuera posible, una prueba terapéutica con IBP podría ser una alternativa válida para este grupo de pacientes

CONCLUSIONES

1. El RGE ácido es muy prevalente en pacientes con patología respiratoria obstructiva del sueño, indistintamente de su clínica respiratoria o digestiva.
2. La presencia de ERGE en estos pacientes es independiente de la gravedad de su patología respiratoria obstructiva, y de su peso.
3. Una proporción importante, superior al 70%, de pacientes con SAOS leve o moderado responden a tratamiento con IBP.
4. Un registro anormal de pHmetría de doble canal es un factor predictivo para el éxito del tratamiento con IBP en la patología del sueño de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Orr WC, Johnson LF. Responses to different levels of esophageal acidification during waking and sleep. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Feb;43(2):241–5.
2. Orr WC, Johnson LF, Robinson MG. Effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology.* 1984 May;86(5 Pt 1):814–9.
3. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000 Apr;118(4):688–95.
4. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1439–46.
5. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010 Apr;59(4):441–51.
6. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann. Intern. Med.* 1992 Dec 15;117(12):977–82.
7. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.* 1980 Feb;65(2):256–67.
8. Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 1991 Jul;86(7):801–8.
9. Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, Bogdal J, Oleksy J. Distribution and release of epidermal growth factor in man. *Gut.* 1989 Sep;30(9):1194–200.
10. Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am. J. Gastroenterol.* 1994 Apr;89(4):509–12.
11. 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 Apr;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78.
12. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJPM, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am. J. Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1349–54.
 13. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):190–200.
 14. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172–80.
 15. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900–1920; quiz 1943.
 16. Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2001 Dec;110(12):1099–108.
 17. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984 Oct;87(4):872–81.
 18. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy*. 1978 Oct;41(4):224–6.
 19. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1983 Oct;72(4):393–8.
 20. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am. J. Med*. 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:45S–48S.
 21. Fass R, Achem SR, Harding S, Mittal RK, Quigley E. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004 Dec;20 Suppl 9:26–38.
 22. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope*. 1998 Sep;108(9):1354–7.

23. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1996 Mar;25(1):75–102.
24. Gerhardt DC, Castell DO, Winship DH, Shuck TJ. Esophageal dysfunction in esophagopharyngeal regurgitation. *Gastroenterology.* 1980 May;78(5 Pt 1):893–7.
25. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology.* 1987 Feb;92(2):466–71.
26. Osler W. *The Principles of Internal Medicine.* New York: Appleton; 1892.
27. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990 Mar;141(3):640–7.
28. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux laryngitis." *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):305–10.
29. Habermann W, Kiesler K, Eherer A, Friedrich G. Short-term therapeutic trial of proton pump inhibitors in suspected extraesophageal reflux. *J Voice.* 2002 Sep;16(3):425–32.
30. Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2003 Jun;48(6):1050–6.
31. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994 Jan;149(1):160–7.
32. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope.* 2002 Dec;112(12):2192–5.
33. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, Hillel A, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J. Gastrointest. Surg.* 2001 Apr;5(2):183–190; discussion 190–191.
34. Tokashiki R, Yamaguchi H, Nakamura K, Suzuki M. Globus sensation caused by gastroesophageal reflux disease. *Auris Nasus Larynx.* 2002 Oct;29(4):347–51.
35. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest.* 2002 Jan;121(1):158–63.

36. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*. 1993 Jun;103(6):1662–9.
37. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest*. 1999 Mar;115(3):654–9.
38. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma: effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann. Surg*. 2000 Feb;231(2):161–72.
39. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am. J. Med*. 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:55S–59S.
40. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995 Feb;50(2):201–4.
41. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Mickey MR, et al. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1981 May;67(5):407–11.
42. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am. J. Med*. 1999 Jun;106(6):642–9.
43. Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005 May;54(5):710–7.
44. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1085–9.
45. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann. Med*. 1995 Feb;27(1):67–70.
46. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004 Jan 1;19(1):95–105.
47. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006 Jan 1;23(1):175–84.

48. Chassany O, Holtmann G, Malagelada J, Gebauer U, Doerfler H, Devault K. Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Jun 1;27(11):1053–70.
49. Wiklund I. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Aug;96(8 Suppl):S46–53.
50. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Oct 15;18(8):767–76.
51. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 Jun 15;23(12):1725–33.
52. Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Jan;101(1):18–28.
53. Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch. Intern. Med.* 2001 Jan 8;161(1):45–52.
54. Gisbert JP, Cooper A, Karagiannis D, Hatlebakk J, Agréus L, Jablonowski H, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:90.
55. Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Herraiz MA, Alvarez-Sánchez A, Escudero M, Díaz-Rubio M. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011 Mar;103(3):129–32.
56. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002 Jan;122(1):55–9.
57. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1692–9.
58. Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WHC, Lam CLK, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a

- Chinese population: a population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Sep 15;18(6):595–604.
59. Kaufman SE, Kaye MD. Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol. *Gut.* 1978 Apr;19(4):336–8.
60. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004 Dec;53(12):1730–5.
61. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander M-A, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Oct 1;20(7):751–60.
62. Murao T, Sakurai K, Mihara S, Marubayashi T, Murakami Y, Sasaki Y. Lifestyle change influences on GERD in Japan: a study of participants in a health examination program. *Dig. Dis. Sci.* 2011 Oct;56(10):2857–64.
63. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jun 1;354(22):2340–8.
64. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut.* 2000 Jul;47(1):26–9.
65. Long AE, Prewitt TE, Kaufman JS, Rotimi CN, Cooper RS, McGee DL. Weight-height relationships among eight populations of West African origin: the case against constant BMI standards. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998 Sep;22(9):842–6.
66. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007 Jul;133(1):34–41; quiz 311.
67. Wu JC-Y, Mui L-M, Cheung CM-Y, Chan Y, Sung JJ-Y. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007 Mar;132(3):883–9.
68. Kendrick ML, Houghton SG. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis. Esophagus.* 2006;19(2):57–63.
69. Wisén O, Rössner S, Johansson C. Gastric secretion in massive obesity. Evidence for abnormal response to vagal stimulation. *Dig. Dis. Sci.* 1987 Sep;32(9):968–72.

70. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010 Mar;39(1):39–46.
71. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.
72. Orr WC, Heading R, Johnson LF, Kryger M. Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Dec;20 Suppl 9:39–46.
73. Poh C-H, Allen L, Malagon I, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Powers J, et al. Riser's reflux--an eye-opening experience. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010 Apr;22(4):387–94.
74. Allen L, Poh CH, Gasiorowska A, Malagon I, Navarro-Rodriguez T, Cui H, et al. Increased oesophageal acid exposure at the beginning of the recumbent period is primarily a recumbent-awake phenomenon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010 Sep;32(6):787–94.
75. Hila A, Castell DO. Nighttime reflux is primarily an early event. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005 Aug;39(7):579–83.
76. Pasricha PJ. Effect of sleep on gastroesophageal physiology and airway protective mechanisms. *Am. J. Med.* 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:114S–118S.
77. Blonski WC, Shih GL, Brensinger CM, Katzka DA, Metz DC. Analysis of the acidity index and integrated intragastric acidity in 645 patients presenting with gastroesophageal reflux disease symptoms. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006 Apr;41(4):382–9.
78. Moore JG. Circadian dynamics of gastric acid secretion and pharmacodynamics of H₂ receptor blockade. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991;618:150–8.
79. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol. (Lond.).* 1972 Feb;220(3):529–45.
80. Lear CS, Flanagan JB Jr, Moorrees CF. The Frequency of deglutition in man. *Arch. Oral Biol.* 1965 Feb;10:83–100.
81. Elsenbruch S, Orr WC, Harnish MJ, Chen JD. Disruption of normal gastric myoelectric functioning by sleep. *Sleep.* 1999 Jun 15;22(4):453–8.
82. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux

- oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Dec;18(11-12):1091–8.
83. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999 Aug;134(8):882–887; discussion 887–888.
 84. Johnson LF, Harmon JW. Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J. Clin. Gastroenterol.* 1986;8 Suppl 1:26–44.
 85. Dickman R, Shapiro M, Malagon IB, Powers J, Fass R. Assessment of 24-h oesophageal pH monitoring should be divided to awake and asleep rather than upright and supine time periods. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007 Sep;19(9):709–15.
 86. Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Jan;91(1):54–60.
 87. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology.* 2001 Jun;120(7):1588–98.
 88. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Aug;94(8):2069–73.
 89. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007 Dec;133(6):1787–95.
 90. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest.* 2005 May;127(5):1658–66.
 91. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an 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 Jul;98(7):1487–93.
 92. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004 Sep;2(9):761–8.

93. Orr WC, Goodrich S, Robert J. The effect of acid suppression on sleep patterns and sleep-related gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Jan 15;21(2):103–8.
94. Kerr P, Shoenut JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1539–44.
95. Kerr P, Shoenut JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH. Nasal continuous positive airway pressure. A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J. Clin. Gastroenterol.* 1993 Dec;17(4):276–80.
96. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am. J. Med.* 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:120S–125S.
97. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch. Intern. Med.* 2003 Jan 13;163(1):41–5.
98. Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2001 Dec;111(12):2144–6.
99. Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope.* 2004 Sep;114(9):1525–8.
100. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 Sep;100(9):1914–22.
101. Dimarino Jr AJ, Banwait KS, Eschinger E, Greenberg A, Dimarino M, Doghramji K, et al. The effect of gastro-oesophageal reflux and omeprazole on key sleep parameters. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Aug 15;22(4):325–9.
102. Bortolotti M, Gentilini L, Morselli C, Giovannini M. Obstructive sleep apnoea is improved by a prolonged treatment of gastroesophageal reflux with omeprazole. *Dig Liver Dis.* 2006 Feb;38(2):78–81.
103. Friedman M, Gurpinar B, Lin H-C, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007 Nov;116(11):805–11.

104. Suurna MV, Welge J, Surdulescu V, Kushner J, Steward DL. Randomized placebo-controlled trial of pantoprazole for daytime sleepiness in GERD and obstructive sleep disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Aug;139(2):286–90.
105. Esteller E, Modolell I, Segarra F, Matíño E, Enrique A, Ademà JM, et al. [Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea syndrome]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005 Nov;56(9):411–5.
106. Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Sep;91(9):1715–8.
107. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, Belafsky PC, Postma GN. Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring: the importance of manometry. *Laryngoscope.* 2001 Nov;111(11 Pt 1):1970–5.
108. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993 Jan;103(1):30–6.
109. Mínguez M. Study of esophageal function by standard esophageal manometry in 72 healthy volunteers. Proposal for national reference values. Spanish Group for the Study of Digestive Motility. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998 Sep;90(9):613–24.
110. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1996 Jun;110(6):1982–96.
111. Sermon F, Vanden Brande S, Roosens B, Mana F, Deron P, Urbain D. Is ambulatory 24-h dual-probe pH monitoring useful in suspected ENT manifestations of GERD? *Dig Liver Dis.* 2004 Feb;36(2):105–10.
112. Richardson BE, Heywood BM, Sims HS, Stoner J, Leopold DA. Laryngopharyngeal reflux: trends in diagnostic interpretation criteria. *Dysphagia.* 2004;19(4):248–55.
113. Maldonado A, Diederich L, Castell DO, Gideon RM, Katz PO. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design: defining normal values and excluding artifacts. *Laryngoscope.* 2003 Feb;113(2):349–55.
114. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig. Dis. Sci.* 1988 Sep;33(9):1127–33.

115. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 1993 Jan;88(1):25–9.
116. 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 Nov;117(5):1051–61.
117. Weusten BL, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Dynamic characteristic of gastro-oesophageal reflux in ambulatory patients with gastro-oesophageal reflux disease and normal control subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995 Aug;30(8):731–7.
118. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Feb;108(2):117–25.
119. Fass R, Hell R, Sampliner RE, Pulliam G, Graver E, Hartz V, et al. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig. Dis. Sci.* 1999 Nov;44(11):2263–9.
120. Hatlebakk JG. Review article: gastric acidity--comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Feb;17 Suppl 1:10–15; discussion 16–17.
121. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009 Feb;58(2):295–309.
122. Graf KI, Karaus M, Heinemann S, Körber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol.* 1995 Dec;33(12):689–93.
123. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest.* 2002 Jun;121(6):1748–53.
124. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest.* 2002 Jun;121(6):1730–3.
125. Boesch RP, Shah P, Vaynblat M, Marcus M, Pagala M, Narwal S, et al. Relationship between upper airway obstruction and gastroesophageal reflux in a dog model. *J Invest Surg.* 2005 Oct;18(5):241–5.

126. Orr WC. Sleep-related breathing disorders: is it all about apnea? *Chest*. 2002 Jan;121(1):8–11.
127. Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8 Suppl):S15–22.
128. Zanation AM, Senior BA. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med Rev*. 2005 Dec;9(6):453–8.
129. Kim H-N, Vorona RD, Winn MP, Doviak M, Johnson DA, Ware JC. Symptoms of gastro-oesophageal reflux disease and the severity of obstructive sleep apnoea syndrome are not related in sleep disorders center patients. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005 May 1;21(9):1127–33.
130. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med*. 1999 Mar 18;340(11):825–31.
131. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. [Prevalence of obesity in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Oct 8;125(12):460–6.
132. Foster A, Richards WO, McDowell J, Laws HL, Clements RH. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2003 Nov;17(11):1766–8.
133. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)*. 2003 May 3;120(16):608–12.
134. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med*. 1994 Aug 8;154(15):1705–11.
135. Sabaté JM, Jouët P, Merrouche M, Pouzoulet J, Maillard D, Harnois F, et al. Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg*. 2008 Nov;18(11):1479–84.
136. Jaspersen D, Labenz 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 Apr;38(4):233–8.
137. Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol*. 2004 Dec;99(12):2317–23.

138. Sevilla Mantilla MC, Ruiz de León A, Pérez de la Serna J, Taxonera C, García Paredes J, Díaz Rubio M. Manometry and 24-hour ambulatory pH monitoring at two levels of the esophagus in patients with and without esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998 Mar;90(3):145–54.
139. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009 Mar;21(3):253–8.
140. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Mar;102(3):668–85.
141. Harrell SP, Koopman J, Woosley S, Wo JM. Exclusion of pH artifacts is essential for hypopharyngeal pH monitoring. *Laryngoscope.* 2007 Mar;117(3):470–4.
142. Ayazi S, Hagen JA, Zehetner J, Oezcelik A, Abate E, Kohn GP, et al. Proximal esophageal pH monitoring: improved definition of normal values and determination of a composite pH score. *J. Am. Coll. Surg.* 2010 Mar;210(3):345–50.
143. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 May;92(5):825–9.
144. McCollough M, Jabbar A, Cacchione R, Allen JW, Harrell S, Wo JM. Proximal sensor data from routine dual-sensor esophageal pH monitoring is often inaccurate. *Dig. Dis. Sci.* 2004 Oct;49(10):1607–11.
145. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
146. Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, Labunski T, Pankow W, Peter JH. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 1999 Dec;14(6):1266–70.
147. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Mar 15;27(6):449–64.
148. Oztürk O, Oztürk L, Ozdogan A, Oktem F, Pelin Z. Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004 Apr;261(4):229–32.

149. Guda N, Partington S, Vakil N. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Nov 15;20(10):1153–9.
150. Demeter P, Várdi VK, Magyar P. [Correlations between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea]. *Orv Hetil.* 2004 Sep 12;145(37):1897–901.
151. Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010 Jun;22(6):611–e172.
152. Shaheen NJ, Madanick RD, Alattar M, Morgan DR, Davis PH, Galanko JA, et al. Gastroesophageal reflux disease as an etiology of sleep disturbance in subjects with insomnia and minimal reflux symptoms: a pilot study of prevalence and response to therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2008 Jun;53(6):1493–9.
153. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004 Aug;2(8):656–64.
154. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2646–54.
155. Fass R, Noelck N, Willis MR, Navarro-Rodriguez T, Wilson K, Powers J, et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010 Feb;22(2):134–141, e44–45.
156. Fletcher J, Derakhshan MH, Jones G-R, Wirz AA, McColl KEL. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut.* 2011 Apr;60(4):442–8.

ANEXO 1.

COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LOS TRABAJOS DE LA TESIS DOCTORAL

Los resultados de los trabajos que constituyen la base de la presente Tesis Doctoral han sido presentados en los congresos nacionales e internacionales citados a continuación:

Interacción SAOS y Reflujo Gastroesofágico. XIV Reunión Anual de la Asociación Ibérica de Patología del Sueño. Almería, 26-28 mayo 2005 (póster).

Reflujo gastroesofágico en pacientes que roncan. Prevalencia y alternativa terapéutica. XV Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Reus, Tarragona, 26-28 enero 2006 (póster).

Tratamiento del SAHS y la roncopatía mediante inhibidores de la bomba de protones. 57 Congreso de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Granada, 30 septiembre- 3 octubre 2006 (póster).

Reflujo gastroesofágico en pacientes roncadores. Respuesta al tratamiento con pantoprazol. XVI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Girona, 1-3 febrero 2007 (póster).

Tratamiento con pantoprazol para reflujo gastroesofágico y síndrome de apnea del sueño. Estudio prospectivo. X Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología, Madrid, 29-31 marzo 2007 (póster).

Proton pump inhibitor treatment for gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea syndrome, a prospective study. United European Gastroenterology Week. Paris 27-31 octubre 2007 (póster).

Factores pronóstico en el tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño con inhibidores de la bomba de protones. 6o Congreso Nacional de la SEORL y Patología Cérvico-Facial. Madrid, noviembre 2009 (póster).

Proton pump inhibitor treatment for gastro-oesophageal reflux in sleep apnoea syndrome patients. United European Gastroenterology Week. Londres 21-25 noviembre 2009 (póster).

Factores predictivos de respuesta a tratamiento con inhibidores de bomba de protones en pacientes con apnea del sueño. XIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 10 marzo 2010 (comunicación oral).

Influencia del índice de masa corporal sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con síndrome de apnea del sueño. XV Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología, Madrid, 23 marzo 2012 (comunicación oral).

Influence of body mass index on gastroesophageal reflux disease in patients with sleep-related breathing disorders. Digestive Diseases Week. San Diego, EEUU, 22 Mayo 2012 (comunicación oral). *Gastroenterology* 2012; 142 (5): S211.

ANEXO 2.
