

Reflujo faringolaríngeo: Revisión de los nuevos métodos diagnósticos

Laryngopharyngeal reflux: A review of new diagnostic methods

Christian Olavarría L¹, Pedro Cortez V¹.

RESUMEN

El reflujo faringo laríngeo (RFL), es una causa común de morbilidad del tracto aerodigestivo superior. A pesar de su alta prevalencia, aún existe controversia respecto de la precisión diagnóstica de esta enfermedad, así como de su fisiopatología y manejo. Los test diagnósticos actuales aún presentan limitaciones significativas, de ahí que surja el interés por encontrar métodos rápidos y eficientes que mejoren su pesquisa. El presente trabajo tiene por objeto la revisión de la literatura actual en cuanto a los métodos disponibles para su diagnóstico.

Palabras clave: Laringitis, reflujo faringolaríngeo, pH-metría, pepsina en saliva.

ABSTRACT

The laryngopharyngeal reflux is a common cause of morbidity of the upper aerodigestive tract. Despite its high prevalence, there is still controversy regarding the diagnostic accuracy of this disease and its pathophysiology and management. The current diagnostic test still have significant limitations, hence the interest arises to find fast and efficient methods to improve their research. This paper aims to review the current literature regarding available methods for diagnosis.

Key words: Laryngitis, laryngopharyngeal reflux, pH monitoring, Salivary pepsin test.

INTRODUCCIÓN

El RFL, que corresponde a una variante de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es una de las condiciones más comúnmente diagnosticadas en la práctica de la otorrinolarin-

gología. Se estima que la prevalencia del RFL de 10%-30% de la población occidental¹. En el año 2006, el Consenso de Montreal definió la existencia de síndromes extraesofágicos establecidos que se manifiestan con tos, laringitis, asma y erosiones dentales².

¹ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

El interés por RFL ha crecido sustancialmente en las últimas dos décadas. A pesar de la gran cantidad de estudios existentes al respecto, aún persiste la controversia en cuanto a la precisión diagnóstica de la enfermedad, su fisiopatología y la eficacia de tratamiento. Los test diagnósticos actuales aún presentan limitaciones significativas, de ahí que surja el interés por encontrar métodos rápidos y eficientes que mejoren la aproximación diagnóstica. El rol de la endoscopia digestiva alta (EDA) en la ERGE es muy limitado, pues la prevalencia de hallazgos endoscópicos en pacientes con síntomas de RGE no supera el 30%³. La medición del reflujo empleando la pHmetría ambulatoria y/o el monitoreo de la impedancia como test diagnósticos para ERGE tienen sensibilidad (77%-100%) y especificidad (85%-100%) bastante aceptables en pacientes con signos de esofagitis endoscópica⁴. Sin embargo la sensibilidad es mucho menor en los casos de EDA normal. Entonces, tanto la EDA como los test de monitoreo de reflujo ambulatorios son subóptimos para el diagnóstico de ERGE además de ser costosos e invasivos. Esto se magnifica en el diagnóstico de enfermedad extraesofágica por reflujo, por la baja sensibilidad de la EDA, del monitoreo de pH y los hallazgos inespecíficos de la nasofibrolaringoscopia (NFL).

En los últimos años ha aparecido en el mercado un dispositivo de detección rápida de pepsina en saliva, que se plantea como un método objetivo para diagnosticar reflujo (PEPTEST™).

El motivo del presente artículo es revisar la evidencia actual respecto de los nuevos métodos diagnósticos en el RFL.

FISIOPATOLOGÍA

Se cree que el RFL es causado por el flujo retrógrado de contenido gástrico (particularmente de ácido y pepsina) que afecta la mucosa faríngea y laríngea por contacto directo o por algún mecanismo secundario. Esto último pudiese estar dado por la irritación ácida del esófago distal, que causa tos y carraspeo crónico mediado por el nervio vago y así actuar como un factor mecánico de daño laríngeo⁵. Además, se ha demostrado que el reflujo de sales biliares también pueden causar irritación de la mucosa laríngea^{6,7}. En el año 2010,

Habesoglu⁸ y cols demostraron en un modelo animal que la exposición de la mucosa laríngea al ácido y pepsina provoca edema de la lámina propia, hiperplasia de la glándulas submucosas y atrofia muscular. Erickson y cols⁹ describieron que menos de tres episodios por semana de reflujo ácido sobre la mucosa laríngea son suficientes para provocar alteraciones histológicas en las cuerdas vocales, a diferencia de la mucosa de esófago distal que es capaz de tolerar hasta 50 episodios de reflujo por día y que se considera fisiológico en esta zona.

Es probable que los pacientes con respuesta insuficiente a la supresión ácida puedan tener la participación de los otros componentes del reflujo gástrico, tales como pepsina y los ácidos biliares. La pepsina es la principal enzima proteolítica producida en el estómago. Se ha demostrado que la pepsina está presente en el epitelio laríngeo de los pacientes con enfermedad de la laringe atribuida al reflujo¹⁰. Incluso, se ha determinado una asociación significativa entre la presencia de pepsina en epitelio laríngeo en los pacientes con RFL y la depleción de dos proteínas que otorgan protección a la mucosa de la laringe. Una es la anhidrasa carbónica isoenzima III (CAIII) y la otra es la proteína de estrés epitelial de tejido escamoso (Sep70)¹¹. Se conoce que la actividad máxima de la pepsina se logra en un medio ácido (pH <2) y que ésta se inactiva con pH >6,5, siendo el pH promedio normal en la faringolaríngea de 6,8. Mediante un modelo animal *in vitro* se logró determinar que la pepsina que se aísla en la mucosa laríngea luego de un evento de reflujo, puede conservarse inactiva hasta por al menos 24 hrs (a un pH no superior a 8 a 37°C de temperatura), siendo capaz de reactivar hasta el 80% de su capacidad enzimática cuando el pH en su entorno se reacidifica¹².

DIAGNÓSTICO

Prueba terapéutica

Considerando que el RGE/RFL es un fenómeno que ocurre en el 65%-75% de personas sanas¹³, y a pesar de los múltiples estudios publicados, aún no existe un examen que se considere como un verdadero *gold standard* para la detección de RFL patológico¹³⁻¹⁵. Hasta ahora, el diagnóstico

de reflujo extraesofágico se basa en la sospecha clínica sumado ya sea, a la respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBPs) o a estudios de pH supraesofágico positivos¹⁶. Los que proponen la “prueba terapéutica” con IBPs se basan en la inexistencia de criterios y métodos bien definidos para detectar la presencia de reflujo supraesofágico así como la baja correlación entre eventos de reflujo y la respuesta a IBPs^{17,18}. La respuesta a esta “prueba terapéutica” con IBPs, aún carece de estudios bien controlados serios como para permitir sacar conclusiones razonables¹⁵.

pH-metría

El grupo de Ayazi y cols¹⁹ plantean un nuevo paradigma para el diagnóstico de RFL basado en la pérdida de la alcalinización en el esófago cervical. Ellos observaron en sus pacientes con RFL, una incapacidad para mantener un pH neutro en esta zona, basado en una mayor exposición a un pH <4 y una menor exposición a un pH \geq 7, en comparación con los pacientes sanos. Estos autores sugieren que la sensibilidad para detectar el reflujo anormal y su relación causal con la síntomas faringolaríngeos se incrementa al considerar tanto el mayor porcentaje de tiempo en que se registra un pH <4, como el menor porcentaje de tiempo con pH \geq 7. Ellos consideran que la pérdida de un medio alcalino (pH \geq 7) en el esófago cervical es un indicador de la disminución de su capacidad para proteger los tejidos de daños, en contraste con el tiempo de pH <4, que hasta ahora ha sido aceptado como causantes de los cambios patológicos asociados con la sintomatología de RFL¹⁹. Por el momento, la pH-metría de 24 hrs es el examen más relevante para cuantificar el reflujo esofágico en pacientes con síntomas de RGE²⁰. Originalmente, se usaba un catéter con sensor único ubicado 5 cm sobre el esfínter esofágico inferior (EEI). Posteriormente se agregó un segundo sensor a esta sonda a nivel de hipofaringe, llegando a ser considerado por mucho tiempo como *gold standard* para el diagnóstico de RFL. Sin embargo aún no hay consenso respecto de la ubicación de los sensores, la cantidad de sensores requeridos y la interpretación de sus resultados. En 2009 la compañía Restech desarrolló una prueba que mide el pH tanto “aerolizado” como del entorno líquido de la orofaringe, siendo una prueba menos

invasiva y más tolerable para el paciente con buen resultado clínico²¹. Esta compañía y grupo de estudio plantean incluso que el criterio tradicional de pH <4 como indicador de RFL no es utilizable en orofaringe. Sugieren que un evento significativo sería aquel que sobrepasa las 3,5 “desviaciones standard” del pH de base²².

Sato y cols²³ describieron su experiencia utilizando un sistema de monitoreo de pH-metría de 24 hrs usando 4 sensores. El proximal ubicado en hipofaringe, el segundo en tercio medio esofágico, el tercero a unos pocos cm sobre EEI (no a 5 cm como las demás) y el distal ubicado en el estómago. Presentaría la ventaja de poder registrar en forma simultánea el pH en todas estas localizaciones pudiendo cotejar la relación entre ellas. El problema, es que no es posible asimilar sus resultados con las otras pruebas que presentan el sensor esofágico a 5 cm del EEI. En sus estudios concluyen que tanto los valores de pH menor a 4 como menor a 5 son significativos e indicadores de RFL.

Impedanciometría intraluminal

La impedanciometría intraluminal multicanal asociado al monitoreo de pH (IIM/ph) es una técnica relativamente nueva que es considerada como el *gold standard* actual en la detección de RFL²⁰. Esta prueba es capaz de detectar episodios de reflujo en su forma líquida, como también en forma de gas o mixtas. Incluso detecta tanto el reflujo ácido como no ácido. La IIM se basa en los cambios en la resistencia eléctrica al flujo de una corriente eléctrica entre dos electrodos colocados en una sonda, cuando un bolo líquido, semisólido o gaseoso pasa entre ellos²⁴. En general, se utilizan varios catéteres “adecuados según edad” para los estudios de impedanciometría. Existen 7 sensores de impedancia colocados a lo largo de cada catéter, que dan como resultado 6 canales de impedancia correspondientes. El electrodo de pH se coloca en el centro del espacio del sensor de impedancia más distante (catéteres infantiles y pediátricos) o en el espacio del sensor de impedancia que se encuentra inmediatamente más próximo a él (catéteres para adultos). Existen también catéteres con 2 puntos de medición de pH. Un episodio de reflujo por impedancia se define como una caída en

la impedancia intraluminal de $\leq 50\%$ desde el valor basal que progresa de modo retrógrado a través de 2 o más de los canales más distantes. Un episodio se considera ácido cuando el pH esofágico disminuye y permanece en < 4 durante al menos 5 segundos. Un episodio se considera no ácido cuando el pH aumenta, permanece sin cambios o disminuye en 1 unidad de pH mientras permanece ≥ 4 .

Lee y cols²⁵ documentaron un aumento sustancial en el diagnóstico de reflujo usando esta prueba respecto del monitoreo de pH clásico. Loots y cols²⁶ reportaron un aumento en el rendimiento del diagnóstico al combinar el IIM con la pH-metría en niños y lactantes con reflujo confirmado.

Cuestionario e índices

El índice de síntomas de reflujo (RSI - *Reflux Symptom Index*)²⁷ [Tabla 1], fue diseñado para medir la severidad de síntomas laríngeos, y el score de hallazgos endoscópicos de reflujo (RFS - *Reflux Finding Score*)²⁸ [Tabla 2], se utiliza para graduar los hallazgos a la fibroscopía laríngea. Ambas herramientas han sido utilizadas desde hace más de una década, ayudando en la aproximación clínica al diagnóstico de RFL. En los últimos años, Anderson y cols²⁹, desarrollaron un cuestionario de síntomas de reflujo faríngeo, autoaplicado, que presenta una fuerte correlación con el RSI. La ventaja principal

Tabla 1. Índice de síntomas de reflujo (RSI)

Durante el mes pasado, ¿cómo lo afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonía u otro problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Presencia de moco excesivo en su garganta o goteo retranasal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para deglutir alimentos líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Sensación de ahogo o atrancamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos ocasional o en accesos	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de taco o una aguja en su garganta	0	1	2	3	4	5
9. Quemadura retroesternal, dolor en el pecho, indigestión, agrieras	0	1	2	3	4	5

0 =no molesto; 5 =problema severo / muy molesto. Adaptada de Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)*. *J Voice* 2002; 16: 274-77.

Tabla 2. Puntaje de hallazgos endoscópicos de reflujo

Hallazgos	Puntaje
Pseudosulcus	0 =ausente, 2 =presente
Obliteración del ventrículo	0 =no hay, 2 =parcial, 3 =completa
Eritema / hiperemia	0 =no hay, 2 =aritenoides, 3 =difuso
Edema de pliegue vocal	0 =no hay, 2 =leve, 3 =severo, 4 =polipoideo
Edema laríngeo difuso	0 =no hay, 2 =leve, 3 =severo, 4 =obstructivo
Hipertrofia de la comisura posterior	0 =no hay, 2 =leve, 3 =severo, 4 =obstructivo
Granuloma / tejido de granulación	0 =ausente, 2 =presente
Moco espeso endolaríngeo	0 =ausente, 2 =presente

Adaptada de Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)*. *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-7.

de este nuevo cuestionario es que es capaz de discriminar entre los pacientes que presentan RFL de aquellos que no lo presentan.

Detección de pepsina

Según lo comentado anteriormente, la pepsina juega un rol relevante en la fisiopatología de los desórdenes relacionados con reflujo. Es así que su detección se ha considerado como un marcador diagnóstico en el RFL³⁰ y es posible pesquisarla en secreciones de vía aérea cuando el reflujo gástrico ha ocurrido por un período de tiempo considerable. En 2010, Wang y cols³¹ correlacionaron concentraciones de pepsina en secreción oral >0,108 ng/ml detectada por ELISA con RSI >10, RFS >8 y en grupos de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño moderada a severa. Ellos concluyeron que existen diferencias significativas en los niveles de pepsina en secreción oral de pacientes con RFL y pacientes sanos ($p=0,000$). La concentración de pepsina promedio en el grupo de RFL fue de 199 ng/ml, consistente con lo reportado por Knight y cols³¹ y muy por debajo de la concentración de pepsina en jugo gástrico que es de 269 ng/ml.

Hace algunos años apareció en el mercado un dispositivo de detección de pepsina en saliva (PepTest® - RT Biomed, www.rdbiomed.com) que se encuentra disponible en los últimos meses en nuestro país. Es un método simple, de bajo costo, no invasivo, que permite detectar pepsina en saliva a través de 2 anticuerpos monoclonales contra pepsina-3, uno para detectar y otro para capturar la pepsina si está presente en la muestra. Este test tiene la capacidad de detectar pepsina en saliva en torno a una concentración de 16 ng/ml hacia arriba y se puede realizar una interpretación semicuantitativa de su concentración según la intensidad de la señal de positividad respecto del control. No existen muchos estudios aún que demuestren su real utilidad, pero el rendimiento del test según Saritas y cols³³ arrojan una Sensibilidad =50%, Especificidad =92%, VPP =85% y VPN =68% en el grupo de pacientes con ERGE definido por esofagitis y pH-metría alterada. Este fue el primer estudio con un "n" considerable, prospectivo y ciego que menciona las características de este test tanto *in vitro* como en pacientes con RGE. Uno de los beneficios de este test sería la posibilidad de prescindir de una endoscopia digestiva alta y/o pH-metría en los casos de PepTest positivo.

CONCLUSIÓN

El RFL es una condición tremendamente prevalente que, pese al notable aumento de las investigaciones en la última década, sigue siendo motivo de discusión, tanto en su fisiopatología como en los criterios diagnósticos. La tecnología diagnóstica ha mejorado de forma considerable en estos años pero aún su diagnóstico sigue siendo motivo de controversias. Es importante mantenerse al día en los adelantos en el estudio de su fisiopatología y en los nuevos métodos diagnósticos, así como realizar una evaluación crítica de ellos, con tal de irlos agregando paulatinamente a la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. GROOME M. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in a Population With Gastroesophageal Reflux. *Laryngoscope* 2007; 117: 1424-8.
2. VAKIL N, VAN ZANTEN S, KAHRILAS P, ET AL. The Montreal definition and Classification of GERD: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
3. POH CH, G. A.-R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed vs those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 28-34.
4. LACY B, WEISER K, CHERTOFF J, ET AL. The diagnosis of GERD. *Am J Med* 2010; 123: 583-92.
5. KOLLARIK M, RU F, UNDEM B, ET AL. Acid-sensitive vagal sensory pathways and cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 402-11.
6. GALLI J, CALO L, AGOSTINO S, ET AL. Bile Reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23: 377-82.
7. MAHMOUD A, SHRUTI P, ET AL. Bile Acids in Laryngopharyngeal Refluxate: Will They Enhance or Attenuate the Action of Pepsin? *Laryngoscope* 2013; 123: 434-9.
8. HABESOGU T, HABESOGU M, SÜRMELI M, ET AL. Histological changes of rat soft palate with exposure to experimental laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 730-6.
9. ERICKSON E, SIVASANKAR M. Simulated reflux decreases vocal fold epithelial barrier resistance. *Laryngoscope* 2010; 120: 1569-75.

10. JOHNSTON N, KNIGHT J, DETTMAR PW, ET AL. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 2129-34.
11. JOHNSTON N, DETTMAR P, LIVELY M, ET AL. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 47-58.
12. JOHNSTON N, DETTMAR P, LIVELY M, ET AL. Activity/Stability of Human Pepsin: Implications for Reflux Attributed Laryngeal Disease. *Laryngoscope* 2007; 117: 1036-9.
13. GROOME M, COTTON JP, BORLAND M, ET AL. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2007; 117: 1424-8.
14. BRODSKY L, CARR LL. Extraesophageal reflux in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 387.
15. KOTBY MN, HASSAN O, EL-MAKHZANGY AM ET AL. Gastroesophageal reflux - laryngopharyngeal reflux disease: a critical analysis of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(2): 171-9.
16. SCOTT D, SIMON R. Supraesophageal reflux disease: A review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 104-10.
17. PARK W, HICKS DM, KHANDWALA, ET AL. Laryngopharyngeal reflux: Prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-8.
18. VAEZI MF. Treatment with PPIs should not be preceded by pH monitoring in patient suspected of laryngeal reflux. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 8-10.
19. AYAZI S, HAGEN JA, ZEHETNER J, ET AL. Loss of alkalization in proximal esophagus: a new diagnostic paradigm for patients with laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1653-9.
20. HAWKSHAW M, PEBDANI P, SATALOFF R. Reflux Laryngitis: An Update. *Journal of Voice* 2013; 27 (4): 486-94.
21. SUN G, MUDDANA S, SLAUGHTER JC, ET AL. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: normal values. *Laryngoscope* 2009; 119: 1639-43.
22. WIENER G, TSUKASHIMA R, KELLY C, ET AL. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *Journal of Voice* 2009; 101: 498-504.
23. SATO K, UMEMO H, CHITOSE S, ET AL. Tetra probe, 24-hour pH monitoring for laryngopharyngeal reflux; a technique for simultaneous study of hypopharynx, esophagus and stomach. *J Laryngol Otol* 2009; 123 (s31): 117-22.
24. MOUSA H, ROSEN R, WOODLEY F, ET AL. Monitoreo esofágico por impedanciometría para el reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterológica Latinoam* 2011; 41(2): 146-61.
25. LEE BE, KIM GH, RUY D, ET AL. Combined dual channel impedance/pH-metry in patients with suspected Laryngopharyngeal reflux. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 157-65.
26. LOOTS CM, BENNINGA MA, DAVIDSON GP, OMARI TI. Addition of pH-impedance monitoring (ph-III) to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2009; 154: 248-52.
27. BELAFSKY PC, POSTMA GN, KOUFMAN JA. The validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Journal of Voice* 2002; 16: 274-7.
28. BELAFSKY PC, POSTMA GN, KOUFMAN JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-7.
29. ANDERSSON O, RYDEN A, RUTH M, MOLLER RY, FINIZIA C. Development and validation of a laryngopharyngeal reflux questionnaire, the Pharyngeal Reflux Symptoms Questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 147-59.
30. SAMUELS TL, JOHNSTON N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 203-8.
31. WANG L, LIU X, LIU Y, ET AL. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 765-71.
32. KNIGHT J, LIVELY MO, JOHNSTON N, ET AL. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005; 115: 1473-8.
33. SARITAS E, HONG S, STRUGALA V, ET AL. Rapid Salivary Pepsin Test: Blinded Assessment of Test Performance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope* 2012; 122: 1312-6.

Dirección: Christian Olavarría Leiva
 Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
 Santos Dumont 999, Independencia. Santiago
 E mail: christian.olavarría@gmail.com