

## SÍNTOMAS LARÍNGEOS Y LARINGITIS POSTERIOR: ¿SIEMPRE ES SECUNDARIO A REFLUJO GASTROESOFÁGICO?\*

Drs. Italo Braghetto M.<sup>1</sup>, Francisco Venturelli M.<sup>1</sup>, Alberto Rodríguez N.<sup>1</sup>,  
Beatriz Brunetto M.<sup>2</sup>, Juan Maass O., Ana Henríquez D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía.

<sup>2</sup> Departamento de Otorrinolaringología.

Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Santiago, Chile.

### Abstract

#### Association of gastroesophageal reflux with posterior laryngitis. Study of 43 patients

**Background:** Gastroesophageal reflux (GER) is syndicated as a cause of posterior laryngitis. However the evidence for the association is weak. **Aim:** To determine if the presence of posterior laryngitis is associated with GER. **Material and Methods:** Cross sectional study of 43 patients (19 males) with endoscopically confirmed posterior laryngitis derived for the study of GER. All patients underwent a clinical examination, upper gastrointestinal endoscopy, esophageal manometry and 24 hour pH monitoring. **Results:** Forty eight percent of patients had GER. Among 28 patients with dysphonia, 10 (36%) had heartburn and 11 (39%) had regurgitation. A hypotensive lower esophageal sphincter was associated with dysphagia in 100% of patients, regurgitation in 81%, cough in 100% and hoarseness in 87% of patients. Upper digestive endoscopy revealed the presence of esophagitis in 6 patients (14%) and was normal in the rest. Dysphonia had the best association with GER with a positive predictive value of 64%. **Conclusions:** Most patients with laryngeal symptoms and posterior laryngitis do not have GER.

**Key words:** Posterior laryngitis, gastroesophageal reflux, esophageal manometry.

### Resumen

**Introducción:** El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido asociado como causa de laringitis posterior, sin embargo, la evidencia sobre esto es controversial. El objetivo principal es establecer si los pacientes con síntomas y diagnóstico de laringitis posterior, se correlacionan con la existencia de RGE ácido patológico. Objetivo secundario es el estudio del valor predictivo de cada síntoma laríngeo para reflujo ácido patológico. **Material y Método:** Estudio de correlación de corte transversal. Se incluyó un grupo de pacientes derivados por los otorrinolaringólogos con laringitis posterior confirmada por fibrolaringoscopia, para evaluar la presencia de síndrome de RGE como causa de los síntomas laríngeos. Además de la evaluación clínica, se

\*Recibido el 22 de mayo de 2013 y aceptado para publicación el 1 de julio de 2013.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Italo Braghetto M.  
Santos Dumont 999, Santiago, Chile.  
cirugia@braghetto.cl

estudian con endoscopia digestiva alta (EDA), manometría, monitoreo de pH de 24 h y en algunos casos con impedanciometría, durante un período de 7 años. Se creó una base de datos con las variables de interés donde se fue registrando cada paciente con los resultados de estos estudios, para luego correlacionar los síntomas laríngeos y de RGE patológico con la presencia de un esfínter esofágico inferior (EEI) hipotensivo y reflujo ácido positivo. Se utilizó la prueba de correlación de Phi para evaluar la correlación entre los síntomas de laringitis posterior y el diagnóstico de reflujo ácido patológico. Programa Stata 10.0. **Resultados:** Total 43 pacientes. 19 de sexo masculino. El 48% de los pacientes con síntomas laríngeos presentan síntomas típicos de RGE patológico. De los 28 pacientes con disfonía 10 (35,71%) presentan pirosis y 11 (39,29) regurgitación. En 28 (65%) pacientes se encontró un EEI hipotensivo y 22 (51,16%) presentaron reflujo ácido positivo. Los síntomas laríngeos se correlacionaron con presencia de síntomas de reflujo en un 50%. Los síntomas que más frecuentemente presentaron un EEI hipotensivo fueron disfagia (100%) y regurgitación (80,95%) para síntomas de RGE y tos (100%) y carraspeo (86,96%) para síntomas laríngeos. Del total de pacientes estudiados, 34 (79,06%) pacientes tuvieron EDA normal y sólo 6 (13,95%) presentaron esofagitis en la EDA. El síntoma laríngeo que obtuvo una mejor correlación con reflujo ácido patológico fue la disfonía con un 0,35 (moderada baja) cuyo valor predictivo positivo fue 64,28%. **Conclusión:** Gran parte de los pacientes con síntomas laríngeos y laringitis posterior no presentan reflujo ácido patológico. Se debe estudiar estos pacientes para descartar otras causas del compromiso laríngeo.

**Palabras clave:** Reflujo gastroesofágico, laringitis, síntomas, estudio funcional, endoscopia.

## Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido sugerido como una causa de daño laríngeo. Estas manifestaciones extra-esofágicas de la enfermedad de RGE incluyen síntomas y daño objetivo como la laringitis posterior, úlceras laríngicas, granulomas, estenosis subglótica y cáncer. Sin embargo, la evidencia del RGE como causa de estas complicaciones es aún motivo de discusión y análisis<sup>1,2</sup>. Desde hace años, varios trabajos han descrito diferentes tipos de daño laríngeo asociada con RGE<sup>3-5</sup>. Mediante estudio de reflujo ácido con monitoreo de pH de 24 h se han reportado entre un 17 a 78% de estudios positivos para reflujo como una causa de las manifestaciones laríngicas de la enfermedad<sup>1,6-11</sup>. Nuestro grupo publicó hace unos años que los síntomas de laringitis posterior está presente en sólo el 30% de los pacientes con RGE<sup>12</sup>. El objetivo principal es establecer si los pacientes con síntomas y diagnóstico de laringitis posterior, se correlacionan con la existencia de reflujo ácido patológico. Objetivo secundario es el estudio del valor predictivo de cada síntoma laríngeo para reflujo ácido patológico.

## Material y Métodos

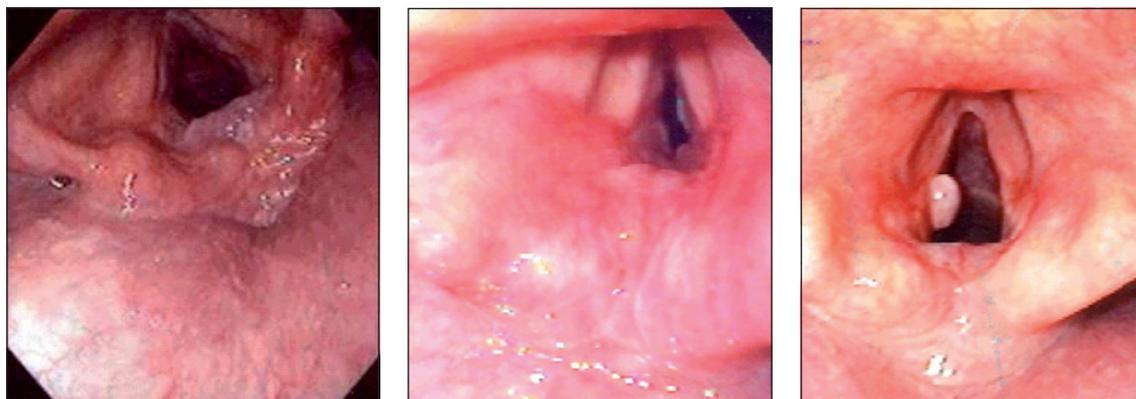
Se realizó un estudio correlacional de corte transversal. Se incluyeron a todos los pacientes derivados por los otorrinolaringólogos por laringitis posterior para evaluar la existencia de RGE como causa de los síntomas laríngicos. El diagnóstico de laringitis posterior fue realizado mediante laringoscopia de acuerdo a la clasificación de Brunetto empleada en

nuestro centro, que es muy similar a la de Nishimura publicada recientemente<sup>12,13</sup>. En la Figura 1 se muestran diferentes tipos de lesiones laríngicas secundarias a RGE. Los pacientes fueron evaluados clínicamente, con endoscopia digestiva alta (EDA), manometría y monitoreo de PH de 24 h, y en algunos casos con impedanciometría, durante un período de 7 años según técnicas descritas previamente<sup>14-20</sup>. Se excluyeron los pacientes que no completaron el estudio. Se correlaciona la presencia de síntomas laríngicos (disfonía, tos, carraspeo, ronquera, sensación de cuerpo extraño faringo-esofágico) con la presencia de pirosis, regurgitación, dolor retroesternal o disfagia.

El diagnóstico de reflujo ácido patológico se realizó mediante estudio de monitoreo de pH de 24 h (n = 43) o de impedanciometría positiva (n = 10). Se creó una base de datos con las variables de interés donde se fue registrando cada paciente con el resultado de estos estudios, correlacionando los síntomas laríngicos y RGE con la presencia de un EEI hipotenso y reflujo ácido positivo.

Una vez obtenidas las variables de interés de todos los pacientes del período de estudio, se correlacionaron los síntomas laríngicos con el diagnóstico de reflujo ácido patológico.

Análisis estadístico: para la descripción de los pacientes se utilizó estadística descriptiva: edad, sexo, síntomas laríngicos, síntomas de reflujo ácido patológico, resultados de los tests de reflujo patológico y características manométricas del esfínter esofágico inferior (EEI) y esfínter esofágico superior (EES). Para evaluar la correlación entre los síntomas de laringitis posterior y el diagnóstico de reflujo ácido patológico se utilizó la prueba de correlación de Phi.



**Figura 1.** Compromiso laríngeo en paciente con síntomas laríngeos y sospecha de reflujo gastroesofágico. **a)** Laringitis posterior; **b)** Estenosis subglótica; **c)** Granuloma cuerdas vocales.

El programa para el análisis estadístico utilizado fue Stata 10.0.

## Resultados

Se incluyen 43 pacientes, 19 hombres y 34 mujeres. Todos los pacientes presentaron signos de laringitis posterior, todos ellos presentaron algún síntoma de tipo laríngeo y 21 (48,8%) tenían síntomas de RGE. En la Tabla 1 se describe el número de pacientes con síntomas laríngeos y de RGE. En la Tabla 2 se muestra la asociación de síntomas laríngeos con síntomas de RGE donde se evidencia que menos de la mitad de los pacientes con síntomas laríngeos presentan síntomas de RGE.

Un EEI hipotensivo se encuentra en un 80,9% de los pacientes con RGE y en el 65,1% (28 pacientes) de los con síntomas laríngeos (Tabla 3), cuyo detalle se muestra en la Tabla 4. En cuanto al EES, sólo 2 pacientes presentaron un esfínter con presión < 50 mmHg. (Tabla 3). Un 51,1% presentaron un monitoreo de pH de 24 h alterado (Tablas 5 y 6) y 13,95% presentaron una esofagitis a la EDA, lo que se detalla en la Tabla 7.

El síntoma que más frecuentemente se asoció a

una EDA anormal dentro de los síntomas laríngeos, fue la ronquera con un 30% y dentro de los síntomas de RGE fue la pirosis con un 15%. Sólo 9 (20,93%) pacientes presentaron una EDA patológica, 6 de ellos presentaron una esofagitis, 2 un Barrett corto y 2 un Barrett largo (Tabla 7).

**Tabla 1. Número de pacientes con síntomas laríngeos y de reflujo gastroesofágico en pacientes daño laríngeo (n = 43)**

Síntomas	n	%
Laríngeos	43	100
Disfonía	28	65,1
Tos	10	23,3
Carraspeo	23	53,5
Ronquera	10	23,3
Reflujo gastroesofágico	21	48,8
Pirosis	20	46,5
Regurgitación	21	48,8
Dolor retrosternal	18	41,9
Disfagia	7	16,3

**Tabla 2. Pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico en pacientes con síntomas laríngeos (n = 43)**

Síntomas	n	Pirosis (%)	Regurgitación (%)	Dolor (%)	Disfagia (%)
Disfonía	28	10 (35,2)	11 (39,3)	6 (21,4)	5 (17,9)
Tos	10	5 (50,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
Carraspeo	23	9 (39,1)	10 (43,5)	6 (26,1)	5 (21,7)
Ronquera	10	3 (30,0)	3 (30,0)	1 (10,1)	1 (10,0)

**Tabla 3. Presión de reposo (mmHg) del esfínter esofágico inferior (EEI) y esfínter esofágico superior (EES) en los pacientes con laringitis posterior según los síntomas laríngeos o de reflujo gastroesofágico**

Síntomas	n	(%)	EEI				EES			
			normal	%	hipotenso	%	normal	%	hipotenso	%
Reflujo gastroesofágico										
Presente	21	(48,8)	4	(19,1)	17	(80,9)	20	(95,2)	1	(4,8)
Ausente	22	(51,2)	22	(100)	0	(0)	22	(100)	0	(0)
Laríngeos										
Presente	43	(100)	15	(34,9)	28	(65,1)	38	(88,4)	5	(11,6)

**Tabla 4. Detalle de presión de reposo (mmHg) del esfínter esofágico inferior (EEI) y esfínter esofágico superior (EES) en los pacientes con laringitis posterior según los síntomas laríngeos o de reflujo gastroesofágico**

Síntomas	n	EEI		EES	
		< 11,9 (%)	> 12 (%)	< 49 (%)	> 50 (%)
Reflujo gastroesofágico					
Pirois	20	16 (80)	4 (20)	1 (5)	19 (95)
Regurgitación	21	17 (80,9)	4 (19,1)	1 (4,8)	20 (95,2)
Dolor retrosternal	18	14 (77,8)	4 (22,2)	0 (0)	18 (100)
Disfagia	7	7 (100)	0 (0)	1 (14,3)	6 (85,7)
Laríngeos					
Disfonía	28	24 (85,7)	4 (14,3)	1 (3,6)	27 (96,4)
Tos	10	10 (100)	0 (0)	2 (20)	8 (80)
Carraspeo	23	20 (86,7)	3 (13,1)	2 (8,7)	21 (91,3)
Ronquera	10	8 (80)	2 (20)	0 (0)	10 (100)

**Tabla 5. Presencia de reflujo ácido determinado según score de DeMeester en pacientes con síntomas de reflujo y síntomas laríngeos**

Síntomas	Reflujo ácido según Score de DeMeester		Positivo		Negativo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reflujo gastroesofágico						
Presente	21	(48,8)	12	(57,1)	9	(42,9)
Ausente	22	(51,2)	0	(0)	22	(100)
Laríngeos						
Presente	43	(100)	22	(51,2)	25	(58,1)

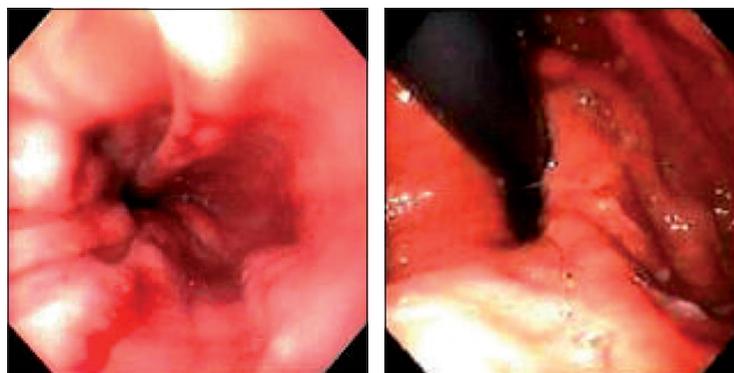
**Tabla 6. Score de DeMeester según los síntomas laríngeos o de reflujo gastroesofágico en pacientes con laringitis posterior**

Síntomas	n	Score > 14,3 (%)
Reflujo gastroesofágico	21	12 (57,1)
Pirois	20	12 (60,0)
Regurgitación	21	11 (52,4)
Dolor retrosternal	18	7 (38,9)
Disfagia	7	3 (42,9)
Laríngeos	43	18 (23,3)
Disfonía	28	18 (64,3)
Tos	10	4 (40,0)
Carraspeo	23	15 (65,2)
Ronquera	10	5 (50,0)

En la Figura 2 se muestra endoscopia digestiva alta con esofagitis severa y un cardias dilatado en un paciente con síntomas de reflujo gastroesofágico, síntomas laríngeos y laringitis posterior.

**Tabla 7. Resultado de la endoscopia digestiva alta en los pacientes con síntomas de reflujo y laríngeos en pacientes con laringitis posterior**

Síntomas	n	Normal (%)	Patológica (%)	Esofagitis	Barrett corto	Barrett largo
Reflujo gastroesofágico						
Pirosis	20	17 (85)	3 (15,0)	3	1	0
Regurgitación	21	18 (85,7)	3 (14,3)	3	1	0
Dolor Retrosternal	18	16 (88,8)	2 (11,1)	2	1	0
Disfagia	7	7 (100)	0 (0)	0	0	0
Laríngeos						
Disfonía	28	21 (75)	7 (25)	4	2	2
Tos	10	8 (80)	2 (20)	1	1	0
Carraspeo	23	18 (78,3)	5 (21,7)	4	1	1
Ronquera	10	7 (70)	3 (30)	2	0	1
Sensación de cuerpo extraño	16	12 (75)	4 (25)	3	2	0
Total	43	34 (79,1)	9 (20,9)	6		2

**Figura 2.** Esofagitis por reflujo (a) y cardias dilatado (b) en pacientes con síntomas laríngeos.**Tabla 8. Correlación de los pacientes con síntomas laríngeos con presencia de síntomas reflujo ácido patológico**

Síntomas laríngeos	r
Disfonía	0,35
Tos	0,12
Carraspeo	0,30
Ronquera	0,01
Sensación de cuerpo extraño	0,27
Todos los síntomas laríngeos	0,25

**Tabla 9. Validez diagnóstica de los síntomas laríngeos para reflujo ácido patológico (%)**

Sensación de cuerpo extraño	Carraspeo	Disfonía	Ronquera	Tos	Sínt. respiratorios
S	50	68,2	81,8	22,7	90,9
E	76,2	61,9	52,4	75	28,6
VPP	68,8	65,2	64,3	50	57,1
VPN	59,3	65	73,3	48,5	75

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

El síntoma laríngeo que obtuvo una mejor correlación con reflujo ácido patológico fue la disfonía con un  $r = 0,35$  (correlación moderada/baja) (Tabla 8), cuya sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron: 81%, 52%, 64% y 73% respectivamente, valor en general muy bajo (Tabla 9).

## Discusión

La primera pregunta sobre el papel de la enfermedad de RGE en la patogénesis del daño laríngeo es si el RGE es la causa. De acuerdo a los resultados observados en este estudio y los publicados en la literatura sobre RGE, este sería la causa en casi un

50% de los casos<sup>5,9,15-25</sup>. Por esta razón el diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades profesionales, trauma crónico, contaminación y otras más raras<sup>2,20,21</sup>.

Los síntomas asociados al daño laríngeo que se observan en el presente artículo son similares a los mencionados en la literatura<sup>2,9,22</sup>. La correlación con la participación de reflujo ácido o biliar no se ha aclarado completamente, habiendo hasta el día de hoy muchas preguntas sin contestar<sup>4,23</sup>. Menos de un 50% de los pacientes con laringitis posterior tienen síntomas de RGE, un 26-36% presentan esofagitis endoscópica y un 27-43% tienen reflujo ácido proximal<sup>1,2,22,25-28</sup>. DeMeester confirma que no hay correlación entre la positividad del reflujo ácido y la aparición de los síntomas<sup>29</sup>.

Polémico es el hallazgo endoscópico de esofagitis, ya que esta se encuentra en menos de un cuarto de los pacientes con daños en la laringe. La diferencia en la incidencia de la esofagitis entre los pacientes con enfermedad laríngea y los pacientes con RGE recalcan el hecho de que los mecanismos difieren significativamente. El esófago tiene ciertos mecanismos de protección que previenen lesiones de la mucosa (la producción de bicarbonato, la barrera mucosa, la salivación y capacidad de limpieza del material refluído), mientras que la faringe y la laringe no tienen estos mecanismos y se requiere mucho menos exposición al complejo ácido/pepsina para causar daño laringofaríngeo<sup>4,26</sup>.

Generalmente, los pacientes con RGE, presentan alteración de la motilidad esofágica y disfunción del EEI, mientras que algunos de los pacientes con enfermedad laríngea secundaria a reflujo generalmente tienen una buena función motora del esófago. En aquellos en que la motilidad esofágica está alterada los resultados postoperatorios no son óptimos<sup>25,26</sup>. El reflujo biliar también se ha referido como posible factor de riesgo para las lesiones laríngeas<sup>4,5,9,25-31</sup>. En personas con asma o exacerbaciones recurrentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha demostrado que el reflejo vagal por reflujo gastroesofágico tiene un efecto dañino sobre la función pulmonar y la manifestación pulmonar de la enfermedad por reflujo puede ser secundaria a reflejos vagales, al contacto de la laringe con ácidos o microaspiraciones o a alguna combinación de ellos<sup>9,32-35</sup>.

La respuesta al tratamiento es también un punto a discutir. La cirugía antirreflujo mejora síntomas de RGE en un 93% de los casos, sin embargo, en sólo un 50 a 80% de los pacientes mejora los síntomas laríngeos. DeMeester propuso que los pacientes con síntomas laríngeos y monitoreo de pH normal, como también los pacientes en que los síntomas respiratorios no se correlacionan con episodios de

reflujo ácido, estos no tienen indicación quirúrgica, en cambio aquellos que tienen síntomas relacionados al episodio de reflujo con buena motilidad esofágica tienen indicación quirúrgica con excelentes resultados. De lo contrario, la desaparición de los síntomas respiratorios es limitada<sup>28,36,37</sup>.

Frente a falla al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), descrita hasta en un 40%, se requiere aumentar la dosis a 3 ó 4 veces al día o cambiarse a otro medicamento o pensar en practicar una funduplicatura<sup>2,9,21,35-39</sup>. La prevalencia real de la manifestación laríngea de la enfermedad de RGE o el rol del ácido o del reflujo biliar en la patogenia de las lesiones de la laringe y los mecanismos fisiopatológicos no están hasta ahora del todo esclarecidos<sup>40-43</sup>. En conclusión, gran parte de los pacientes con síntomas laríngeos y laringitis posterior no presentan reflujo ácido patológico; frente a un paciente con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de RGE es necesaria una evaluación completa, con el fin de confirmar esta o descartar otras causas de daño de la laringe.

## Referencias

1. Paterson WG. Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroent.* 1997;11:458-503.
2. Paterson WG. Extraesophageal manifestations of reflux disease. *Miths and reality.* *Chest Surg Clin North Am.* 2001;11:523-38.
3. Cherry J, Margulies S. Contact Ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968;78:1937-40.
4. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991;101(suppl 53):1-78.
5. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:385-8.
6. Lima Pontes PA, De Biase NG, Gadlha MEC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: Treatment and prognosis. *Laryngoscope* 1999;109:289-94.
7. Kahrilas JP. Proximal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991;100:305-10.
8. Wiener GJ, Koufmann JC, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell D. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24 hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:1503-8.
9. Postma GM, McQuirt WF Jr, Clyne SB. Role of Reflux. En: Ossoff RH, Nettekville JL, Shapshay SM, Woodson G. *The larynx.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 99-511.
10. Carr MM, Nguyens A, Poje Ch, Pizzuto M, Nagy M,

- Brodsky L. Correlations findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2000;110:560-2.
11. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal Reflux and laryngeal Disease. *Arch Surg.* 1993;128:1021-7.
  12. Brunetto B, Oyarzún R, Neira P, Medrano M. Reflujo Faringolaríngeo: una patología con identidad propia. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 1998;58:129-33.
  13. Nishimura K, Fujita H, Tanaka T, Matono S, Murata K, Umeno H, et al. Endoscopic classification for reflux pharyngo laryngitis. *Dis Esophagus* 2010;23:20-6.
  14. Korn O, Csendes A, Caro J, Emmerich E, Henríquez A. Relación entre sintomatología, manometría esofágica y examen laríngeo en pacientes con reflujo gastroesofágico. *Rev Med Chile* 1987;115:206-9.
  15. Armstrong D, Bennett JR, Blem AL. The endoscopic assessment of esophagitis a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
  16. Csendes A, Álvarez F, Burdiles P, Braghetto I, Henríquez A, Quesada S, y col. Magnitud del reflujo gastroesofágico ácido cuantificado por medición de pH de 24 horas según el grado de esofagitis endoscópica *Rev Med Chile* 1994;122:59-67.
  17. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Puente W, Korn O, Díaz JC. Long term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiological, endoscopic, manometric, and acid reflux test: analysis before and after operation. *Surgery* 1998;126:645-57.
  18. Zaninotto G, DeMeester TR, Schweizer W, Johanson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg.* 1988;155:104-10.
  19. DeMeester TR, Wang CL, Wernly JA. Technique, indications and clinical use of 24 hrs intra esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:656-70.
  20. Bechi P, Pucciani F, Baldi F, Cosi F. Long term ambulatory enterogastric reflux monitoring validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci.* 1993;1297-306.
  21. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux *Am J Med.* 2000;108:112-9.
  22. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CI, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1294;300.
  23. Theodoropoulos DS, Ledford DK, Lockey RF, Pecoraro DL, Rodríguez JA, Johnson MC, et al. Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:72-6.
  24. Ott DJ. Gastroesophageal Reflux disease. *Radiol Clin North Am.* 1994;32:1147-66.
  25. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:1114-6.
  26. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987; 96:387-92.
  27. Jacobs P, Kahrilas JP, Nerzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with Reflux Laryngitis. *Gastroenterology* 1991;100:305-10.
  28. Shaker R, Milbrath M, Ren JL, Toohil R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophageal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;105:1575-82.
  29. DeMeester TR, Bonavina L, Iacone C, Courtney JV, Skinner DB. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux *Ann Surg.* 1990;211:337-45.
  30. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal Dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastrophageal reflux. *Laryngoscope* 2000;110:1462-6.
  31. Ross JA, Noordzji JP, Woo P. Voice disorders in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease. *J Voice* 1998;12:84-8.
  32. Cianci R, Fedeli G, Cammarota G, Galli J, Agostino S, Di Girolamo S, et al. Is the alkaline Reflux a Risk Factor for Laryngeal lesions. *AJG* 2000;95:2398-9.
  33. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: an intraesophageal acid infusion study using state-of art technology. *Chest* 1994;106:731-36.
  34. Uluap SO, Toohill RL, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngological disorders. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1999;121:725-30.
  35. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome *Am J Med.* 1996;100:396-405.
  36. Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:441-46.
  37. Johnson WE, Hagen JA, DeMeester TR, Kauer WK, Ritter MP, Peters JH, et al. Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg.* 1996;131:489-92.
  38. Shaw GY, Searl JP. Laryngeal manifestation of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole. *South Med J.* 1997;90:1115-22.
  39. Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999;109:301-6.
  40. Kamel P, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for

- the treatment of posterior laryngitis. *Am J of Med.* 1994;96:321-6.
41. Hanson DG, Kamal PI, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104:550-5.
42. So JBY, Zeitels SM, Rsttner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastric esophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32.
43. Mazzini GS, Gurski RR. Impact of laparoscopic fundoplication for the treatment of laryngopharyngeal reflux: review of the literature. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:291472. Published online 2011 December 15. doi: 10.1155/2012/291472