



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO"

MODALIDAD DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO

TÍTULO:

**EFECTO DEL OMEPRAZOL VIA ORAL EN LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON FARINGITIS
CRÓNICA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO.**

PRESENTA: CUAUHEMOC JUÁREZ LUNA

ASESOR: DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO:

EFFECTO DEL OMEPRAZOL VIA ORAL EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON FARINGITIS CRÓNICA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO.

Dr. Cuauhtémoc Juárez Luna, Médico Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, cuauht24@gmail.com, teléfono: 57245900 EXT 21083

Dra. B. Beatriz Montaña Velázquez, Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, UMAE CMN "La Raza" beamont_2000@yahoo.com.mx, Teléfono: 57245900 EXT 21083

Colaboradores:

Dr. Silvio Jurado Hernández

Jefe del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, UMAE CMN "La Raza" silviojurado@yahoo.com.mx, Teléfono: 57245900 EXT 21083

Dr. Francisco García Vázquez (PARTICIPACION INTELECTUAL)

Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Pediatría, momoxco@yahoo.com, Teléfono: 10849000 EXT 1894

Dr. Juan Carlos Pérez Barron 99367417 Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, UMAE CMN "La Raza" drjcarlosperez@gmail.com, Telefono: 57245900, EXT 21083

Histotecnologo: Carlos Adrián Aguilar Martinez Mat. 11250488, Servicio de Patología, UMAE CMN "La Raza" biogencaam@gmail.com

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**



AUTORIZADA POR:

**DRA. TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA
DE CABEZA Y CUELLO CMN LA RAZA**

**DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁQUEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO CMN LA RAZA**

**DR. CUAUHEMOC JUAREZ LUNA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
CMN LA RAZA**

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por guiarme, ayudar, alentar, apoyar en la vida y en esta carrera, sin ella no hubiera sido posible seguir en este camino.

A mis maestros por orientar el rumbo que debería seguir, gracias a ellos me encuentro en este lugar y momento que es lo que siempre había deseado.

A mi tutora por sus consejos, su ayuda en este trabajo fue indispensable para lograrlo.

ÍNDICE

Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del Problema y Justificación	15
Objetivos	16
Tipo y diseño del estudio	17
Descripción general del estudio	18
Material y Métodos	19
Consideraciones éticas	29
Resultados	31
Discusión	40
Conclusiones	43
Anexos	44
Bibliografía	47

RESUMEN

Son entidades similares el reflujo gastroesofágico y el reflujo laringofaríngeo aunque fisiopatológicamente distintos, ya que el estómago y esófago cuentan con mecanismos de protección que los hacen más resistentes al reflujo gástrico, sin embargo, en la región de la laringofaringe no se cuenta con estas barreras de protección, por lo que es más sensible al daño por reflujo gástrico, el pH ácido del estómago no es el único responsable de los cambios producidos en el tracto gastroesofágico, se ha demostrado también que el reflujo alcalino puede ser perjudicial. El reflujo laringofaríngeo es un factor agravante en enfermedades de las cuerdas vocales como: nódulos, pólipos, papilomatosis laríngea, así como en otras enfermedades como la rinosinusitis crónica, otitis media serosa y su relación con carcinoma de laringe en aproximadamente el 85%.

Objetivos: Identificar el efecto del omeprazol vía oral en las características clínicas en pacientes de faringitis crónica secundaria a reflujo laringofaríngeo. Identificar las características histológicas de expresión de *H. pylori* en biopsias de muestras de mucosa de orofaringe, en pacientes de faringitis crónica secundaria a reflujo laringofaríngeo, antes de la ingesta de omeprazol vía oral.

Material y métodos: Aceptaron participar 24 pacientes en el estudio, se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes. Se identificó la presencia de reflujo gastroesofágico en 10 de los 24 pacientes. Se aplicó el cuestionario de índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo y únicamente se incluyeron a los que presentaron un índice mayor o igual a 12 y 7 respectivamente. Luego se tomó biopsia de orofaringe, previa colocación de anestésico tópico con pinza de copas de 2 x 2 mm, todas las muestras obtenidas se colocaron en formol al 10% y luego se procesaron en parafina y se guardaron los bloques hasta completar el tamaño de la muestra. Un colaborador cegado, procesó las muestras para la identificación de las características histopatológicas por tinción con HE y determinación de presencia de *Helicobacter pylori* por inmunohistoquímica en el servicio de Patología del Centro Médico Nacional La Raza. Posteriormente se inició manejo con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 hrs. durante 2 meses, al término de tratamiento se aplicó el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo.

Resultados: El índice de síntomas de reflujo mejoró en los pacientes luego del tratamiento con omeprazol cuando se comparó antes y después del tratamiento (promedio 22.5, DE 6.7 vs 13.9, 4.1), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$). Con respecto al índice de hallazgos de reflujo laringofaríngeo también mejoró luego del tratamiento médico con omeprazol cuando se compararon antes y después del tratamiento (promedio 10.5, DE 2.4 vs 6.6, 1.2), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$). Las lesiones identificadas por reflujo laringofaríngeo predominaron eritemia/hiperemia, edema laríngeo difuso, hipertrofia de comisura posterior y moco endolaríngeo grueso. Los principales hallazgos histopatológicos de la mucosa faríngea de los pacientes con reflujolaringofaríngeo fueron: linfocitosis interepitelial (12%), infiltrado subepitelial (10%) hiperplasia basal, etc. Con respecto a la identificación de la presencia de *H. Pylori* en las muestras de la mucosa faríngea de los pacientes con reflujo laringofaríngeo, se encontró positiva en 6 de 24 pacientes (25%).

Conclusiones: el omeprazol vía oral a dosis de 40 mg al día durante 60 días mejora los síntomas y signos de reflujo laringofaríngeo identificado por el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo. En muestras de mucosa faríngea de estos pacientes se presenta con mayor frecuencia la linfocitosis interepitelial y hubo presencia de *H. pylori* en mucosa de orofaringe.

ANTECEDENTES:

Epidemiología

Se estima que la prevalencia de las enfermedades por Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico y Reflujo Laringofaríngeo (ERGE y RLF) se ha incrementado en un 4 % cada año desde 1976. El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos muestra un incremento en la prevalencia de cáncer de esófago del 600 % desde 1975. Se estima que más del 50 % de los pacientes con disfonía presentan reflujo laringofaríngeo (1).

Definición:

El reflujo retrogrado del contenido estomacal a la laringe y faringe define al reflujo laringofaríngeo. Este reflujo entra en contacto con el tracto aerodigestivo. (2)

Fisiopatología:

Debido a la exposición continua al reflujo gástrico, el esófago cuenta con mecanismos de protección como producción de amortiguador, esfínter esofágico inferior, aclaramiento esofágico, saliva, gravedad y el esfínter esofágico superior (2). El epitelio esofágico contiene anhidrasa carbónica I o IV que produce bicarbonato, es más sensible el epitelio laringofaríngeo a la acción de las sustancias provenientes del reflujo gástrico, ya que este epitelio produce un subtipo diferente de anhidrasa carbonica (tipo III), que se encuentra disminuida en caso de reflujo ácido (ausente en 64 % de biopsias de pacientes con RLF), se especula que un pH pueda ser tóxico sea 5 o 6, ya que el pH normal de laringe es 7 (3, 4).

Si algunos de los mecanismos de defensa fallan, el contenido estomacal se pone en contacto con el tejido laringofaríngeo provocando en este daño al epitelio, disfunción mucociliar, inflamación y sensibilidad alterada. El tejido laringofaríngeo se expone a diferentes sustancias contenidas en el reflujo gástrico, las más importantes son: la pepsina, sales biliares y enzimas pancreáticas. En el esófago se consideran hasta 50 episodios de reflujo normales, en la laringe tres episodios pueden causar daño. Se ha encontrado que la pepsina puede modificar la expresión de proteínas de estrés, reducir concentración de anhidrasa carbónica III, E-cadherina y Sep 70 (5,6). La pepsina se encuentra estable en un pH de 7.4, pero se inactiva de manera irreversible en pH de 8, (7) por lo que, a pesar de permanecer inactiva, se tiene la teoría de que puede ser activada por alimentos ácidos o reflujo ácido. Se han tomado biopsias bajo anestesia general de hipofarínge en donde puede identificarse la disminución de isoenzima anhidrasa carbónica III, que es la más específica del RLF.

Se ha demostrado una sobreexpresión de CD1d con colocación de linfocitos T NK en biopsias laríngeas (8) en pacientes con RLF. Se ha demostrado daño celular en cultivos de células epiteliales de hipofarínge, la pepsina junto con el pH provoca lesiones intracelulares (aparato de Golgi y lisosomas, pH de 5 y 4 respectivamente) (9)

El laringoespasma se puede producir por dos potenciales circuitos: (10)

- Quimioreflejo laríngeo: mediante una vía aferente: nervio laríngeo superior, vía eferente: nervio laríngeo recurrente, produciendo aducción vocal y laringoespasma. (11)
- Reflejo mediado por vago, mediado por estimulación de esófago distal a través de vía aferente por el nervio vago.

Los pacientes refieren, reflujo de predominio diurno y bipedestación. Debido a las diferencias en fisiopatología, el tipo de epitelio y los mecanismos de protección se ha encontrado una diferencia en los síntomas dependiendo de la patología; los pacientes que tienen RLF presentan menos dolor retroesternal 20% vs 83 % en ERGE, el aclaramiento de garganta se presenta en 87 % de los pacientes con RLF y en 3% en los pacientes con ERGE, contrariamente la pirosis se presenta en 20% de los pacientes con RLF y el 83 % de los pacientes con ERGE.(12)

Los síntomas más comunes de RLF son: aclaramiento de garganta excesivo, tos, disfonía y globus faríngeo. Se ha relacionado el reflujo laringofaríngeo con afección a nivel nasosinusal, presentándose generalmente como rinosinusitis crónica. Se ha relacionado con la estenosis subglótica, cáncer de laringe, granulomas, úlceras por contacto y nódulos de cuerdas vocales. (13)

Diagnostico:

Los pacientes presentan hallazgos a la laringoscopia que, si bien no son sensibles por si solos, de manera conjunta aumentan la posibilidad de diagnosticar reflujo laringofaríngeo. Los hallazgos a la exploración se consideran más específicos si predominan en parte posterior de laringe: eritema o hiperemia de los aritenoides, eritema de cuerdas vocales, edema de cuerdas vocales, hipertrofia de comisura posterior (14), presencia de moco espeso y blanquecino a nivel de laringe (15). No se ha establecido el estándar de oro para el diagnóstico del reflujo laringofaríngeo.

A nivel de laringe el RLF se puede manifestar de diferentes formas en los diferentes subsitios que se manifiestan en la laringoscopia los siguientes hallazgos inespecíficos de irritación e inflamación a nivel laríngeo. Se identifica en la supraglotis edema (16), en la

glotis edema y eritema de manera pronunciada en la comisura posterior. Además, granulomas, ulcera por contacto, en subglotis pseudosulcus y estenosis (17). Es importante la laringoscopia ya que el RLF se asocia con cáncer.

Belafsky et al desarrollaron un cuestionario de 9 preguntas: el índice de síntomas de reflujo (RSI), cada pregunta tiene un rango del 0 (sin problema) al 5 (problema severo) con un resultado máximo de 45. Se define como un índice mayor de 12 como anormal. (18) También desarrollaron el índice de hallazgos de reflujo (RFS), este valora: edema subglotico, obliteración ventricular, eritema o hiperemia, edema de cuerdas vocales, edema laríngeo generalizado, hipertrofia de comisura posterior, granuloma o tejido de granulación y moco excesivo en la laringe, teniendo un valor máximo de 26, los pacientes con un índice mayor a 7 se consideran con RLF. (19)

El estudio para el diagnóstico del reflujo laringofaríngeo no se ha estandarizado, por lo que se ha propuesto hacer una prueba diagnóstico terapéutica con antiácidos.

La monitorización de pH mediante la impedancia intraluminal multicanal es útil para el diagnóstico de RLF, pero los métodos probados varían ampliamente y no hay consenso respecto a la definición de un pH anormal, con una sensibilidad de 50 al 80 %, con un alto costo. (20,21)

Tratamiento empírico como prueba diagnóstica:

Dada la controversia en el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo, se ha usado la terapia empírica con inhibidor de la bomba de protones (IBP) como una modalidad de diagnóstico alternativa, donde la respuesta favorable se considera como confirmación diagnóstica. Consiste en administrar el inhibidor de la bomba de protones dos veces a día, durante 2 a 3 meses. La mayoría de los estudios consideran una respuesta favorable a los inhibidores

de bomba de protones cuando el paciente reporta resolución de los síntomas relacionados con reflujo laringofaríngeo. (22,23,24)

Tratamiento:

Cambios en dieta y hábitos como: pérdida de peso, eliminar tabaquismo, evitar alcohol, no comer inmediatamente antes de dormir, por lo menos 3 horas, elevación de la cabecera. (25,26)

Restricción dietética: cafeína, chocolate, bebidas con gas, salsa de tomate, vino rojo, bebidas con grasa o fritas, picantes, juntas han demostrado ser una determinante independiente del tratamiento con IBP. (25,26)

Los fármacos más comúnmente usados para el tratamiento del RLF son los IBP que actúan suprimiendo la producción de ácido en las células parietales en la bomba H⁺ - K⁺ ATP asa. Los IBP no solo evitan la exposición del tracto aerodigestivo superior, también reducen el daño resultante de la actividad enzimática de la pepsina, que requiere un medio ácido para la activación. (27)

El tratamiento mínimo va de 2 a 4 meses con IBP administrados 2 veces al día (40 mg de omeprazol) 30-60 minutos antes de la comida, debido a que provee la concentración más alta del fármaco durante el periodo de estimulación de la bomba de protones por el consumo de alimentos. La mejoría de los síntomas puede ameritar hasta 6 meses de tratamiento. (27)

El tratamiento máximo antirreflujo consiste en la combinación de IBP dos veces al día (antes de desayuno y comida) y un antagonista H₂ antes de acostarse, con rango de falla de 10-17 %. (28)

Los inhibidores de la bomba de protones reducen el volumen del reflujo ácido, pero puede continuar el reflujo no ácido. Los alginatos reaccionan con el ácido en el estómago produciendo barrera antirreflujo en el fundus del estómago, para el reflujo ácido y no ácido. Estos actúan rápidamente, son de larga duración, de bajo costo y no tienen efectos secundarios conocidos. En quienes se identifica una incompetencia de EEI se pueden beneficiar de la funduplicatura. (29)

Omeprazol es antisecretor y antiulceroso. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima $H^+ - K^+ - ATPasa$, es decir, a la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz, tanto de la secreción ácido basal como de la secreción ácida estimulada independientemente del estímulo. La dosificación oral con 20 mg de omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los cuatro primeros días de tratamiento. Omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto, se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico y encapsulado. La absorción tiene lugar en el intestino delgado, complementándose de 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es de aproximadamente del 35%, incrementándose a 60% después de la administración repetida una vez al día. La ingestión concomitante con alimentos no interfiere con la biodisponibilidad. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%. Es metabolizado completamente en hígado, el principal metabolito (hidroxiomeprazol) en el plasma. (30, 31)

Cirugía:

Funduplicatura laparoscópica o tipo Nissen, es un tratamiento quirúrgico bien establecido con resultados reproducibles y confiables en ERGE, sin embargo, se desconocen los resultados en RLF (30). La funduplicatura tipo Nissen no se debe realizar en pacientes resistentes a IBP, ya que se ha demostrado que solo el 10 % de los pacientes responden a la funduplicatura después de la falla con IBP. (32)

Biomarcadores de reflujo:

La anhidrasa carbónica es un componente de defensa de la mucosa que cataliza la hidratación del dióxido de carbono, produciendo bicarbonato, que neutraliza el reflujo ácido en el espacio extracelular. Un incremento en la expresión de anhidrasa tipo III puede ser una consecuencia de hiperplasia epitelial, que es un signo histopatológico de esofagitis. En la presencia de RLF y pepsina, la anhidrasa tipo III disminuye en las cuerdas vocales, empeorando el daño producido por el ácido e incrementa en la comisura posterior. (33) E-cadherina: juega un rol importante en el mantenimiento de la integridad y la función de barrera del epitelio, la pepsina digiere las estructuras intracelulares responsables de la cohesión intracelular. Los niveles de E-cadherina se ha encontrado disminuyen en respuesta al RLF. La pérdida de expresión de E-cadherina es el primer paso para la invasión tumoral. (34) Mucinas: son glicoproteínas expresadas por diferentes tipos de células epiteliales en lugares expuestos a oscilaciones en el pH, concentración de iones, hidratación y oxigenación. Sus funciones son las siguientes: protección, lubricación, transporte, diferenciación del epitelio modulación de ciclo celular adhesión y transducción de señales celulares. (35)

Hallazgos histopatológicos y marcadores:

Se han identificado algunas sustancias con algún papel en la fisiopatología del reflujo laringofaríngeo: E-cadherina, anhidrasa carbonica III, Sep-70 y pepsina. (36)

La inmunohistoquímica tiene menor costo que la impedanciometría de doble canal, la mayoría de los pacientes pueden tolerar biopsia, es fácil de llevar a cabo, con una sensibilidad y especificidad adecuadas para el tipo de enfermedad que detectan. (37,38)

Se ha determinado la presencia de *H. pylori* en áreas diferentes a la mucosa gástrica como en de la vía aérea en la región interarritenoidea, de las cuerdas vocales y de banda ventricular, así como en amígdalas. (39,40,41,42)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

El reflujo laringofaríngeo es una enfermedad frecuente que presenta cronicidad por la inflamación y edema al que conlleva en la vía aérea superior. Esta enfermedad continúa en estudio y no existe aún un estándar de oro para el diagnóstico. Se cree que la mucosa laríngea es más sensible a los efectos de reflujo gástrico, comparado con el esófago, por lo que es plausible que el reflujo laringofaríngeo crónico puede causar cambios neoplásicos y contribuir a transformación oncogénica. (5)

Esta entidad tiene manifestaciones en toda el área otorrinolaringológica, de la que se han estudiado poco tanto de la respuesta clínica al tratamiento como los hallazgos histológicos.

En el presente estudio se intenta tomar las herramientas disponibles como el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo antes y después del tratamiento con omeprazol, para corroborar la mejoría clínica e identificar los hallazgos histológicos. Debido a la afección multinivel de esta patología, deriva la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad.

OBJETIVOS:

Primario:

- Identificar el efecto del omeprazol vía oral en las características clínicas en pacientes de faringitis crónica secundaria a reflujo laringofaríngeo.

Secundario:

- Identificar las características histológicas y de expresión de H. pylori en biopsias de muestras de mucosa de orofaríngeo, en pacientes con faringitis crónica secundaria a reflujo laringofaríngeo, antes de la ingesta de omeprazol vía oral.

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio clínico, con diseño intragrupo con mediciones antes y después (cuasiexperimental).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Aceptaron participar 24 pacientes en el estudio, se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes. Se identificó la presencia de reflujo gastroesofágico en 10 de los 24 pacientes. Se aplicó el cuestionario de índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo y únicamente se incluyeron a los que presentaron un índice mayor o igual a 12 y 7 respectivamente. Luego se tomó biopsia de orofaringe, previa colocación de anestésico tópico con pinza de copas de 2 x 2 mm, todas las muestras obtenidas se colocaron en formol al 10% y luego se procesaron en parafina y se guardaron los bloques hasta completar el tamaño de la muestra. Un colaborador cegado a la respuesta obtenida del cuestionario, procesó las muestras para la identificación de las características histopatológicas por tinción con HE y determinación de presencia de *Helicobacter pylori* por inmunohistoquímica en el servicio de Patología del Centro Médico Nacional La Raza.

Posteriormente se inició manejo con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 hrs. durante 2 meses, 30 minutos antes de los alimentos, al término de tratamiento se aplicó el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Sujetos participantes:

Después de la autorización del protocolo de estudio por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud (CLIEIS), con el consentimiento informado de los pacientes (Anexos), de manera consecutiva se captaron a 24 pacientes adultos con diagnóstico de primera vez de RLR que acuden al CMN La Raza de acuerdo al protocolo de estudio.

Las características generales de los participantes se describen a continuación:

-24 pacientes con un puntaje mayor a 12 en el índice de síntomas de reflujo y un puntaje mayor a 7 en el índice de hallazgos de reflujo, con edad mayor a 18 años, hombres y mujeres. No se incluyeron pacientes con tratamiento previo con omeprazol 3 meses y con cuadro infeccioso agudo de vías respiratorias altas. Se realizó entrevista a los 30 días de tratamiento con omeprazol, verificando el apego a tratamiento y se otorgó receta para continuar tratamiento durante 30 días más, de los 24 pacientes que ingresaron en el protocolo de estudio ninguno se eliminó.

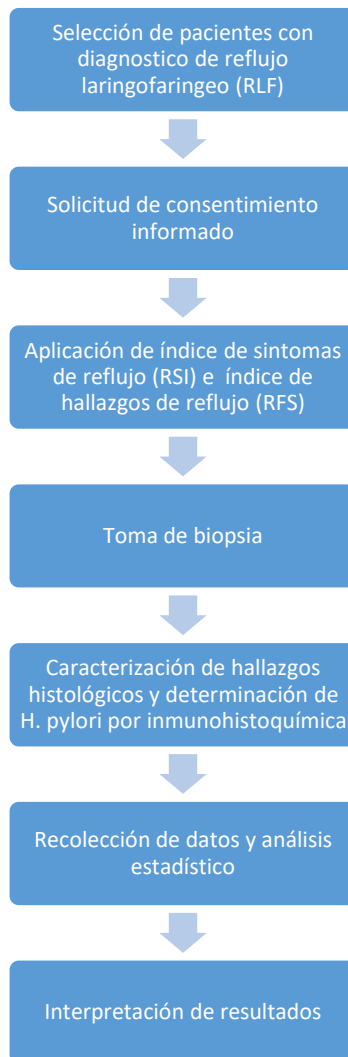
Se llevó a cabo estandarización y validación, de los índices, uno evalúa síntomas (19) y el otro evalúa hallazgos (18) de reflujo laringofaríngeo. También la estandarización de la toma de la muestra de mucosa de orofaringe para su procesamiento para identificar los hallazgos histológicos y la inmunohistoquímica para H. Pylori.

Secuencia (también ver diagrama).

1. Durante la primera consulta bajo entrevista se aplicó el cuestionario al paciente, que interroga síntomas y da una puntuación 0 a 24.
2. Previa colocación de anestésico tópico se realizó nasofibroscopia y se aplicó el índice de hallazgos de reflujo.

3. De acuerdo al resultado de ambos índices siendo el RSI mayor a 12 y el RFS mayor a 7 se incluye paciente en estudio.
4. Bajo anestesia local con xilocaína, se tomó biopsia de orofaringe línea media, con pinza de biopsia de 2 x 2 mm en primer día de entrevista.
5. Se envió muestra para valoración de cambios histológicos.
6. Cuantificación de H. pylori en muestra por inmunohistoquímica.
7. Se dio manejo con omeprazol 20 mg en capsulas vía oral cada 12 hrs por 60 días. El medicamento es suministrado por la farmacia del IMSS.
8. Se citó paciente a revaloración a los 61 días y se aplicaron los dos índices: RSI e RFS.
9. Se midió el apego a tratamiento mediante un diario de ingesta de medicamento. A los 30 días de iniciar el tratamiento se citó a paciente a la consulta externa para interrogar sobre el tratamiento y revisión del diario de ingesta de medicamento, verificando el apego al tratamiento de todos los pacientes.

Diagrama de flujo



PROCEDIMIENTOS:

Cuestionarios

Se llevó a cabo la administración al paciente por entrevista guiada por cuestionario, siempre sin observadores ni acompañantes y en el siguiente orden:

1. Índice de Hallazgos de Reflujo por medio de laringoscopia flexible, con la evaluación de los siguientes hallazgos: edema subglotico, obliteración ventricular, eritema o hiperemia, edema de cuerdas vocales, edema laríngeo generalizado, hipertrofia de comisura posterior, granuloma o tejido de granulación y moco excesivo en la laringe, teniendo un valor máximo de 26, pacientes con un índice mayor a 7 se consideran con RLF y al tratamiento con inhibidor de bomba de protones, con un número mayor a 7. (18)

2. Índice de síntomas de reflujo, Belafsky et al desarrollaron un cuestionario de 9 preguntas, cada pregunta tiene un rango del 0 (sin problema) al 5 (problema severo) con un resultado máximo de 45. Se define como un índice mayor de 12 como anormal. Valora los siguientes síntomas: Ronquera o algún problema con su voz, aclaramiento de garganta, excesivo moco en garganta o descarga retro nasal, dificultad a la deglución de alimentos, líquidos o píldoras, tos después de comer o después de estar acostado, dificultad para respirar o episodios de asfixia, tos molesta o problemática, sensación de algo pegado en la garganta o nudo en la garganta, ardor en estómago, dolor de pecho, indigestión o sensación de que el ácido sube del estómago. Un índice de síntomas de reflujo mayor a 12 se considera positivo para reflujo laringofaríngeo. (19)

Procedimiento de Inmunohistoquímica:

Todos los especímenes se fijaron en formol inmediatamente después de la biopsia, se sometieron a inmunotinción con HE para identificar las características histológicas y a inmunohistoquímica para cuantificar *Helicobacter pylori*.

Las mediciones se efectuaron en el Departamento de inmunohistoquímica del servicio de Patología CMN La Raza. Para la determinación de la expresión de *Helicobacter pylori* se utilizó inmunohistoquímica con el anticuerpo (Polyclonal Rabbit Anti-*Helicobacter Pylori*, Dako.) Las muestras teñidas fueron procesadas y fotografiadas en el microscopio. Con el objetivo 40X en 12 campos calibrados al azar. Se identificó la cantidad de expresión de acuerdo a la positividad por dos observadores previa estandarización (FJGV INP y Patólogo de La Raza) y sin conocer los resultados de los índices.

Protocolo Libre de Biotina/HRP-DAB ó AP-NF/FR (SBEP)

FUNDIR PARAFINA.	30 min.-24 hrs.	56 °C-59 °C.
DESPARAFINAR	Xilol ó substituto	1 X 5 min.
Xilol ó substituto	1 X 30 seg.	
HIDRATAR	ISO-OH-Agua destilada	3 c/u por 30 seg manual ó 2 X 1 min.
**DESENMASCARAMIENTO	Ver procedimientos arriba mencionados	Citrato de Sodio ó con E. D. T. A.
REPOSO	Sumergir en agua fría	1 X 5-10 min.
**DIGESTIÓN ENZIMÁTICA	Temperatura ambiente	1 X 6 min. Proteinasa K
LAVADO	Agua destilada.	2 X 30 seg.
BLOQUEO PEROX. ENDO.	H ₂ O ₂ 0.9%	1 X 5 min.
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
***BLOQUEO DE PROTEÍNAS	BSA 1% ó Comercial	1 X 5 min.
ANTICUERPO PRIMARIO	Temperatura ambiente.	1 X 30- 45 min.
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
ANTICUERPO SECUNDARIO	Temperatura ambiente.	1 X 10-30 min (según marca).
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
POLÍMERO HRP	Temperatura ambiente.	1 X 10-30 min (según marca)
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
DAB	Temperatura ambiente.	Monitorear al microscopio.
LAVADO	Agua corriente	Contenedor plástico
CONTRASTE	HEMATOXILINA DE GILL	3-7 min.
DEGRADACIÓN DE COLOR	NH ₄ OH 0.37 M.	30-60 seg.
LAVADO	Agua corriente	2-3 cambios.
DESHIDRATAR	Agua-ISO-OH	2 c/u por 30 seg.
SECAR	Temperatura ambiente.	
MONTAR Y CUBRIR	Resina sintética	
OBSERVAR RESULTADOS AL MICROSCOPIO		

Desenmascaramiento por el método de *Tender Coker®* / Microondas

Agregar a la olla de presión para microondas (***Microware Tender Coker® Nordic Ware®[F1] Minneapolis, USA***) de 300 a 400 ml de agua destilada. Cerrar la olla de presión de acuerdo a las instrucciones inscritas al dorso de la tapa de la misma. Colocar la olla dentro del horno de microondas, cerrar la tapa del microondas y programar e iniciar tiempo por 5 minutos a una potencia mínima de 1000 watts. Por otro lado, decantar el agua del (os) vaso (s) de coplin que contiene (n) las laminillas hidratadas y agregar un volumen de solución de desenmascaramiento (2-8 °C) específica al pH del anticuerpo que se va a desenmascarar y llenar 5/6 partes del (los) vaso (s) de coplin que se van a utilizar. Cerrar los vasos de coplin hasta el tope y regresar 1/8 de la rosca para liberar presión. Una vez terminado el tiempo del microondas retirar la olla, dejar que se libere la presión de vapor de la olla (aprox. 2 min.), destapar la olla teniendo cuidado en no tocar la partes extremadamente calientes. Colocar el (los) vaso (s) de coplin con las laminillas dentro de la olla de presión, procurando centrar los vasos en la olla, cerrar la olla y colocarla nuevamente dentro del microondas.

Programar e iniciar calentamiento por 5 minutos y detener el calentamiento cuando la válvula de seguridad haya indicado que la presión de vapor del agua destilada es mucho más alta que la presión de vapor de la solución de desenmascaramiento, (esta diferencia de presión entre las soluciones se caracteriza por que la válvula de seguridad emite un sonido de liberación de vapor de agua característico (chiflido), este “chiflido” debe de ser constante durante un minuto con la olla dentro del horno de microondas, sin importar cuantos minutos hayan transcurrido del tiempo programado; sí es necesario programar e iniciar 3 minutos extras más de tiempo. Transcurrido el tiempo necesario de la liberación de presión de vapor se detiene el calentamiento.

Retirar la olla de presión del microondas y dejar enfriar a temperatura ambiente hasta observar que la presión de vapor ha disminuido (la válvula de seguridad de la olla de presión regresa a su posición original). Retirar el (los) vaso (s) de coplin de la olla de presión sujetándolo (s) de la parte superior con una franela y colocarlo (s) suavemente sobre la tarja. Destapar el (los) vaso (s) de coplin, colocarlo (s) en un baño de agua fría ó temperatura ambiente y esperar hasta que la solución de desenmascaramiento este a una temperatura de entre 12–24°C “temperatura de dedo”. Una vez fría la solución de desenmascaramiento, desechar en la tarja por decantación y realizar tres lavados (cambio) con agua destilada a los portaobjetos.

Procesamiento de datos:

Los resultados de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos. Después se concentró la información en una hoja de cálculo (Excel 2000, Microsoft, Palo Alto) para efectuar su análisis estadístico mediante el programa computado SPSS (Statsof, Tulsa).

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con la distribución de datos, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Con un nivel de significancia estadística de 0.05, se utilizaron las siguientes pruebas: “t” de Student para muestras relacionadas, “U” Mann-Whitney, “t” para proporciones y r de Pearson.

Los resultados de las encuestas y de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos, y luego en una hoja de cálculo (Excel 2000) para efectuar su análisis estadístico (PSS, Statsof, Tulsa).

Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra para un estudio descriptivo de una variable dicotómica con un intervalo de confianza del 95% y una potencia de 0.80, se calculó con una diferencia del 40% de acuerdo a Noordizij P, y cols (45), estimando un tamaño de muestra de 22 pacientes más un estimado del 20% de pérdidas con la fórmula (49):

$$\pi_2 = \frac{OR\pi_1}{(1-\pi_1+OR\pi_1)}$$

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue evaluado por la Comisión de Investigación del IMSS. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuaron respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y su reglamento en materia de Investigación para la Salud y las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos mexicanos en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 (46), este estudio representa una investigación con riesgo mínimo. Por lo que se solicitó el consentimiento escrito, de acuerdo a las guías para la conducción de investigaciones que involucran sujetos humanos de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos (47) el artículo 22 del capítulo 7 de la Convención en derechos humanos y biomedicina sobre la Disposición de una parte removida del cuerpo humano: cuando en el curso de una intervención de cualquier parte del cuerpo humano es removida, puede ser almacenada y usada para un propósito, otro por el cual fue retirada solo si esto es realizado en conformidad con información apropiada y procedimientos de consentimiento. La información generada por el estudio es probable que sea útil en el conocimiento del reflujo laringofaríngeo y los mecanismos que la producen. Los pacientes no recibieron pago por su participación en el estudio ni beneficio directo por participar en él. Se garantizó la confidencialidad y anonimato a los pacientes en la ejecución de las mismas en el manejo de su información. El estudio fue realizado por personal capacitado y con la participación de médicos. Se solicitó por el investigador, el consentimiento escrito para obtener la información por medio de entrevista a los pacientes con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo, para realizar inmunohistoquímica para detección

de subunidades de *Helicobacter pylori*. La difusión de la información generada de este estudio se realizó en conformidad al artículo 15 de la declaración de la UNESCO en Bioética y Derechos Humanos que establece que los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo (48).

RESULTADOS

Se identificaron las siguientes características generales de los 24 pacientes, con predominio del sexo femenino (Tabla 1).

Tabla 1. CARACTERISTICAS DE LOS 24 PACIENTES CON REFLUJO LARINGOFARINGEO

Edad	Número	Porcentaje
Masculino	5	20.83%
Femenino	19	79.17%
Tabaquismo	0	0.00%
Etilismo	13	54.17%
Diabetes	10/24	41.67%
Hipertensión	15/24	62.50%
	Promedio	DE
Índice de síntomas de reflujo	21.84	7.36
Índice de hallazgos de reflujo	10.24	2.86

DE. Desviación estándar

El índice de síntomas de reflujo mejoró en los pacientes luego del tratamiento con omeprazol cuando se comparó antes y luego del tratamiento (promedio 22.5, DE 6.7 vs 13.9, 4.1), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$) (Figura 1).

Con respecto al índice de hallazgos de reflujo laringofaríngeo también mejoró luego del tratamiento médico con omeprazol cuando se compararon antes y después del tratamiento (promedio 10.5, DE 2.4 vs 6.6, 1.2), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$) (Figura 2).

Figura 1. Índice de los síntomas de reflujo laringofaríngeo antes y después del tratamiento con omeprazol durante 60 días.

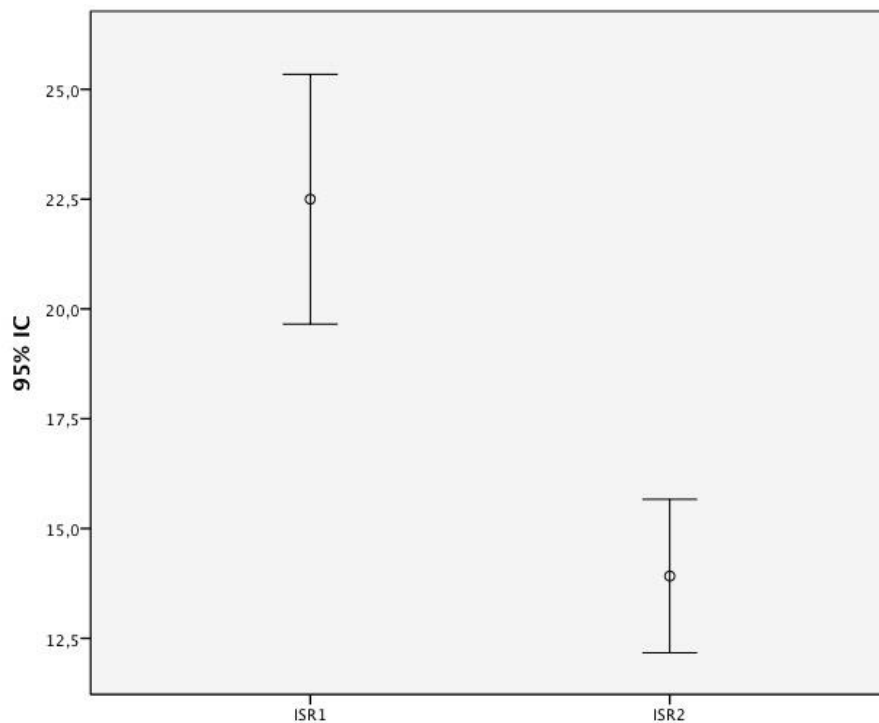
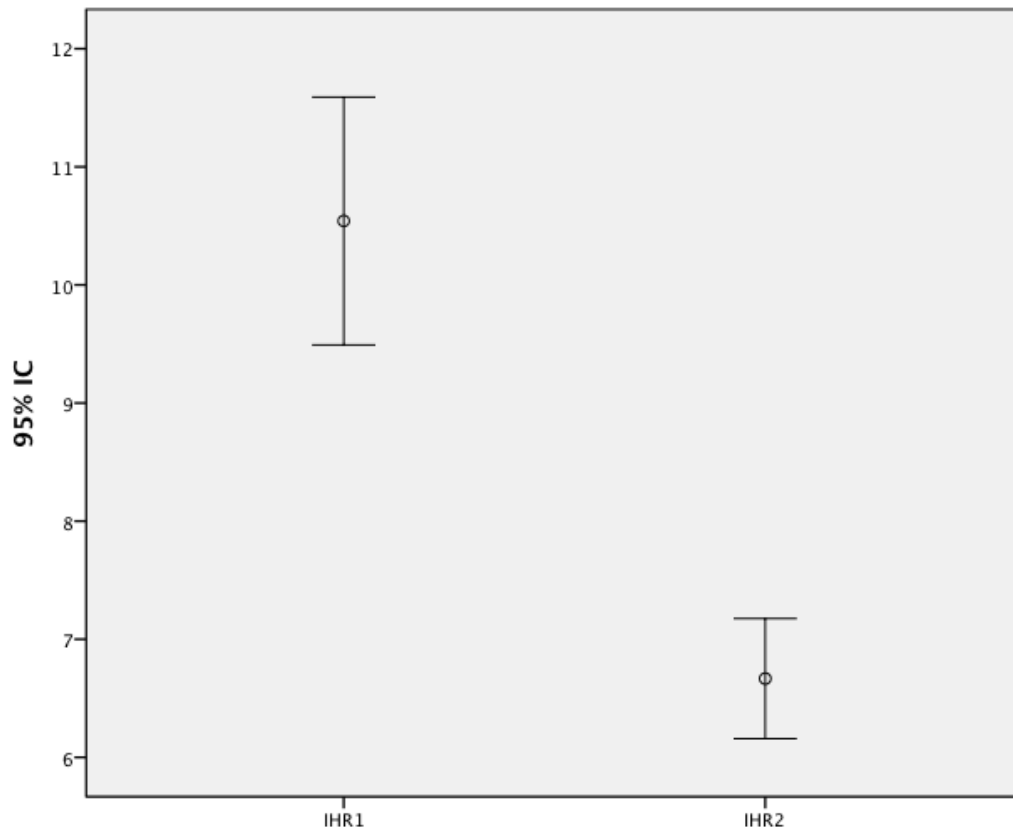


Figura 2. Índice de los hallazgos de reflujo laringofaríngeo antes y después del tratamiento con omeprazol durante 60 días.



Cabe mencionar que ambos índices (el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo) al inicio del tratamiento no correlacionaron r Pearson (0.15, $p > 0.05$), sin embargo, al finalizar el tratamiento con omeprazol a los 60 días si correlacionaron de manera significativa r Pearson (0.89, $p < 0.05$).

Las lesiones identificadas por reflujo laringofaríngeo se muestran en la tabla 2, en las cuales predomina: eritema/hiperemia, edema laríngeo difuso, hipertrofia de comisura posterior, moco endolaríngeo. Siendo las más frecuentes el eritema/hiperemia en 63% y moco endolaríngeo 75%.

Tabla 2. Principales lesiones identificadas por reflujo laringofaríngeo.

Obliteración ventricular	Eritema/hiperemia	Edema de cuerdas vocales	Edema laríngeo difuso	Hipertrofia de comisura posterior	Moco endolaríngeo
Parcial	Difuso	Leve	Moderado	Leve	Presente
54%	63%	54%	54%	33%	75%

Los principales hallazgos histopatológicos de la mucosa faríngea de los pacientes con reflujolaringofaríngeo fueron los más frecuentes: linfocitosis interepitelial (12%), infiltrado subepitelial (10%), hiperplasia basal, etc. (Ver Figura 4 a la 8).

Con respecto a la identificación de la presencia de H. Pylori en las muestras de la mucosa faríngea de los pacientes con reflujo laringofaríngeo, se encontraron positivas en 6 de 24 pacientes (25%).

Figura 3. Frecuencia de los principales hallazgos histopatológicos en mucosa de orofaringe de los pacientes con reflujolaringofaríngeo.

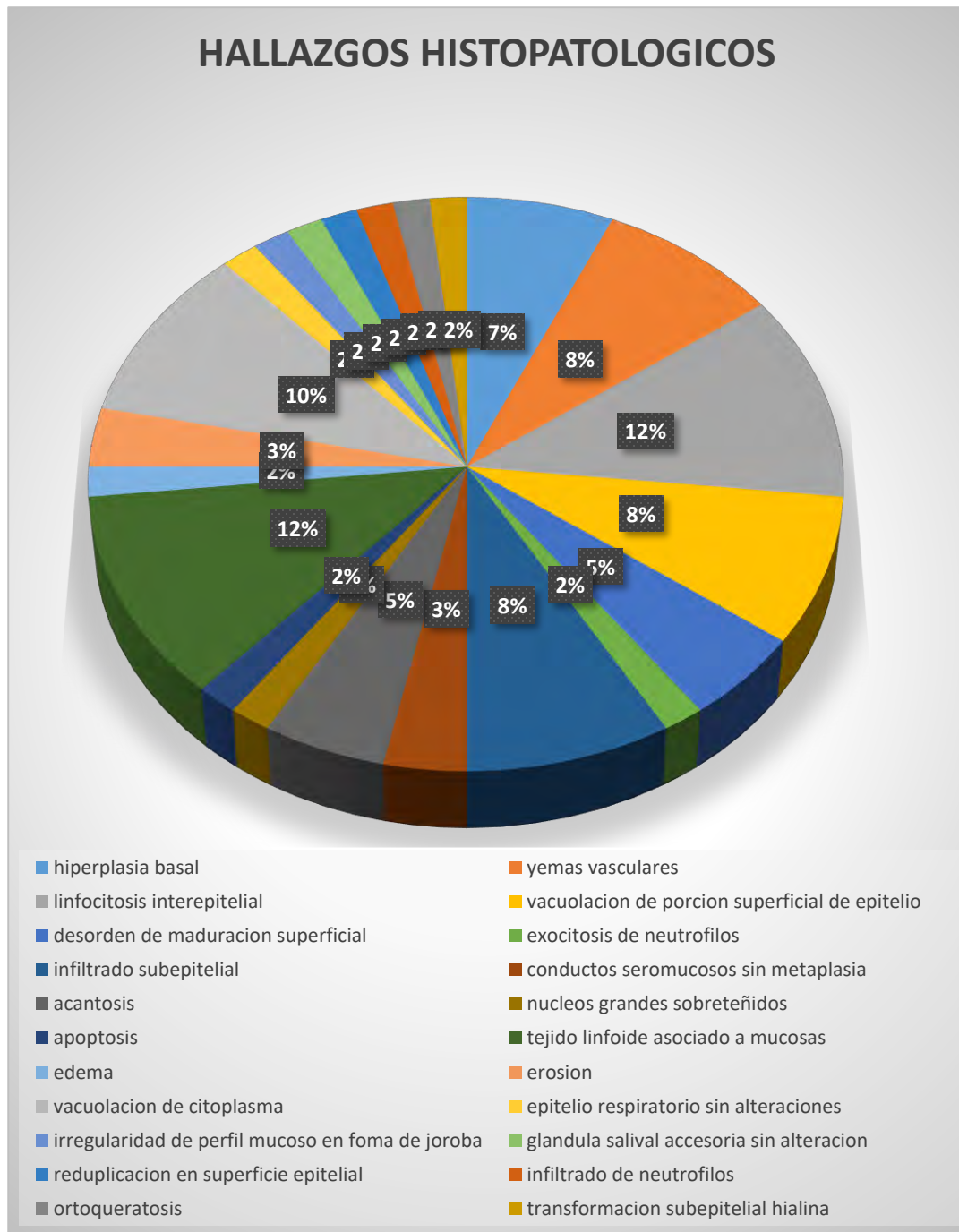


Fig. 4.- Epitelio de superficie y glándulas salivales accesorias sin alteraciones (10 x HE).

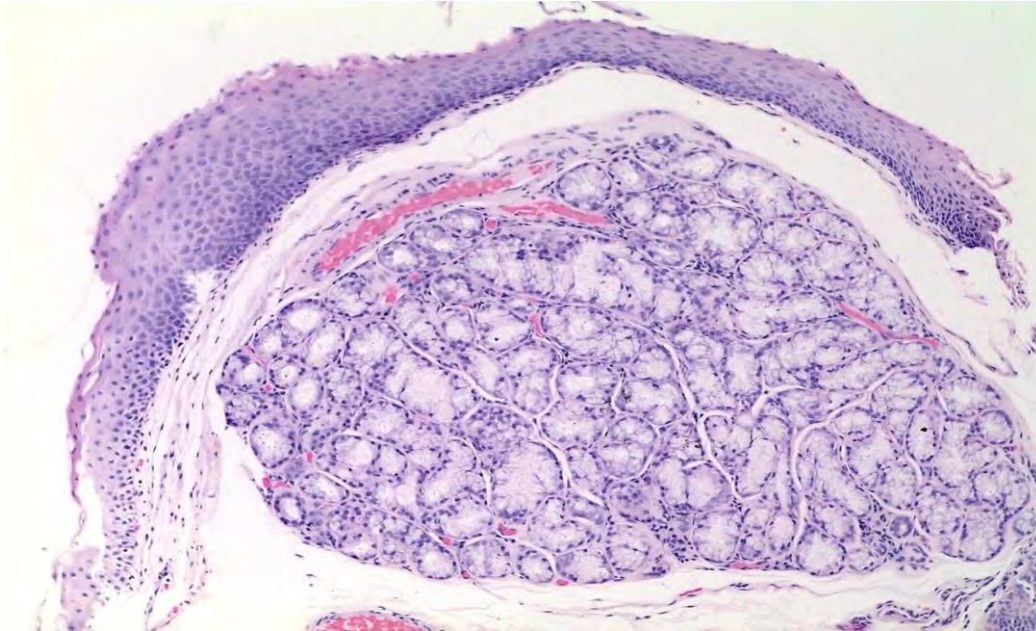


Fig. 5. La parte superficial de la mucosa muestra hasta 6 hileras de células de espesor, con un espacio claro probablemente edema. Una célula apoptótica (flecha). Finalmente el citoplasma claro, no reforzado en el estrato espinoso, no relacionado a infiltrado inflamatorio (40 x HE).

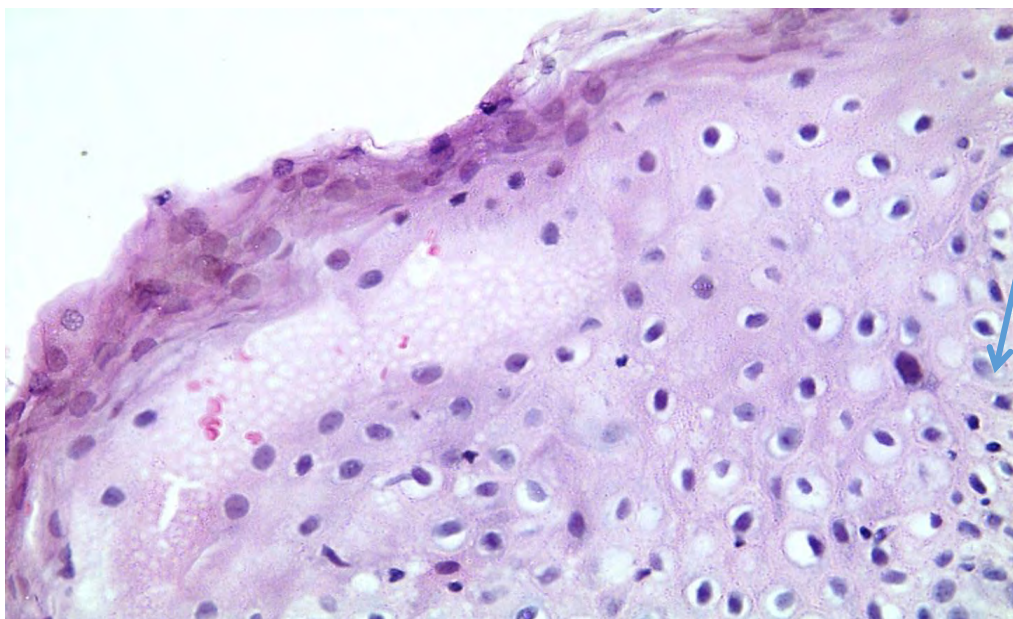


Fig. 6. Transformación clara del epitelio de superficie (flechas). Los núcleos centrales, redondos. Escasos neutrófilos acompañan al epitelio de superficie (40x HE)

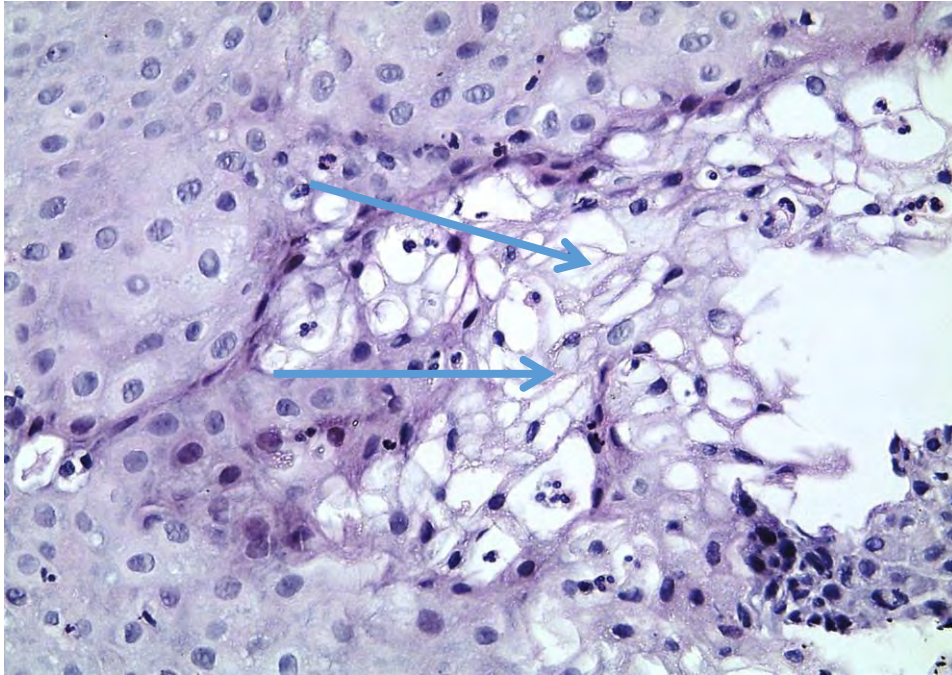


Fig. 7. Claro ensanchamiento de la basal. Vacuolación clara predominantemente en la base. Se complementa con infiltrado de mononucleares. Las flechas señalan células apoptóticas (40 x HE).

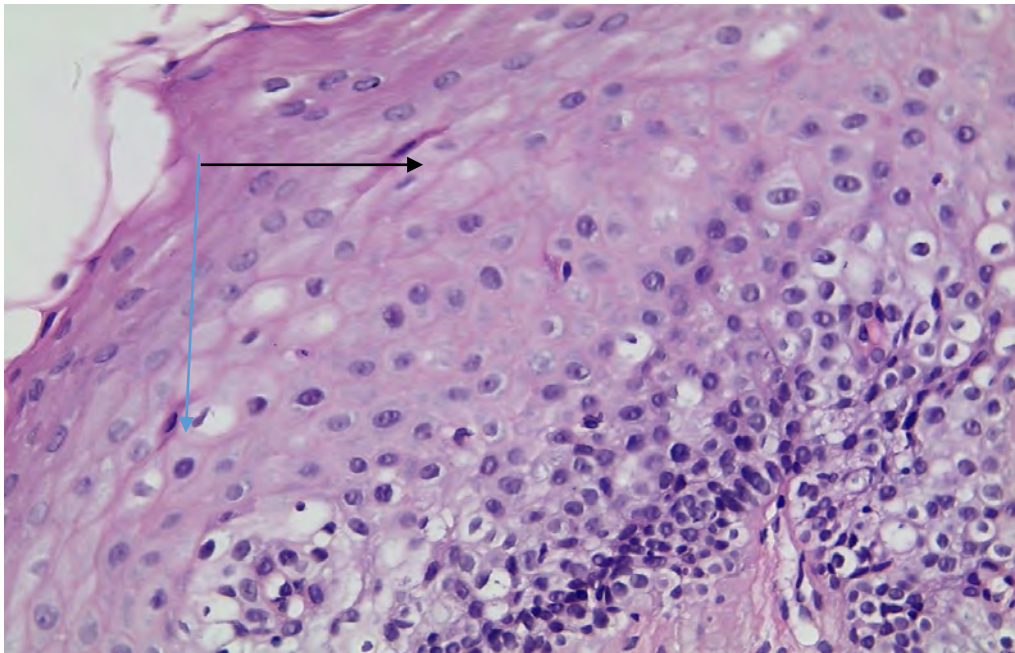


Fig. 8. En un corte bien orientado la basal representa, al menos, el 50% del espesor mucoso. Aparece edematoso, claro, alterna con muy escasos mononucleares. En el corion los capilares numerosos, ligeramente dilatados y congestivos (40x HE).

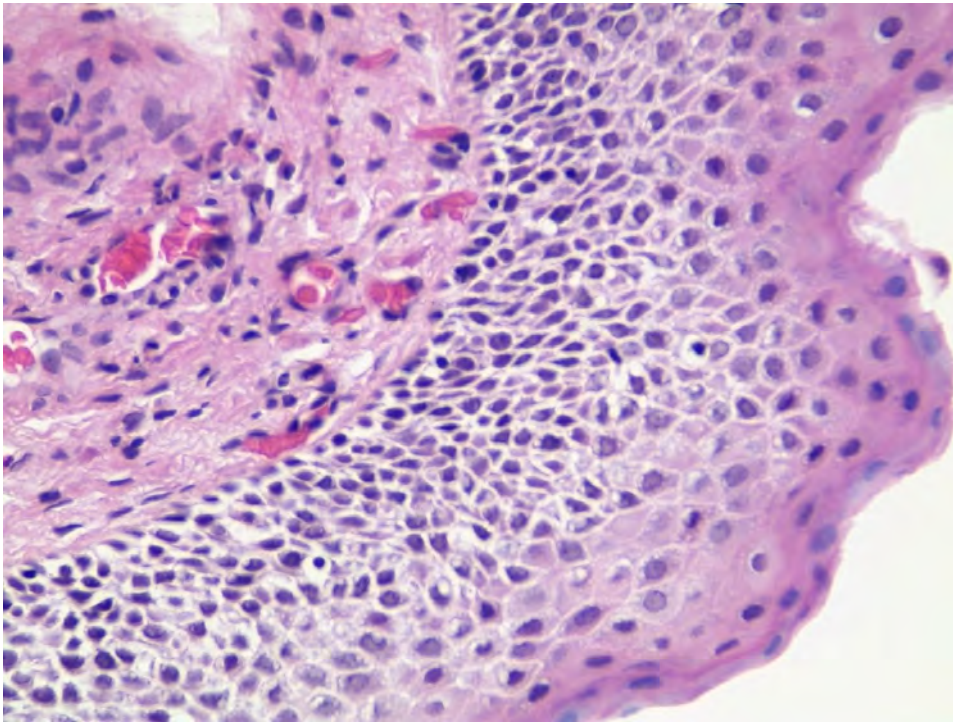
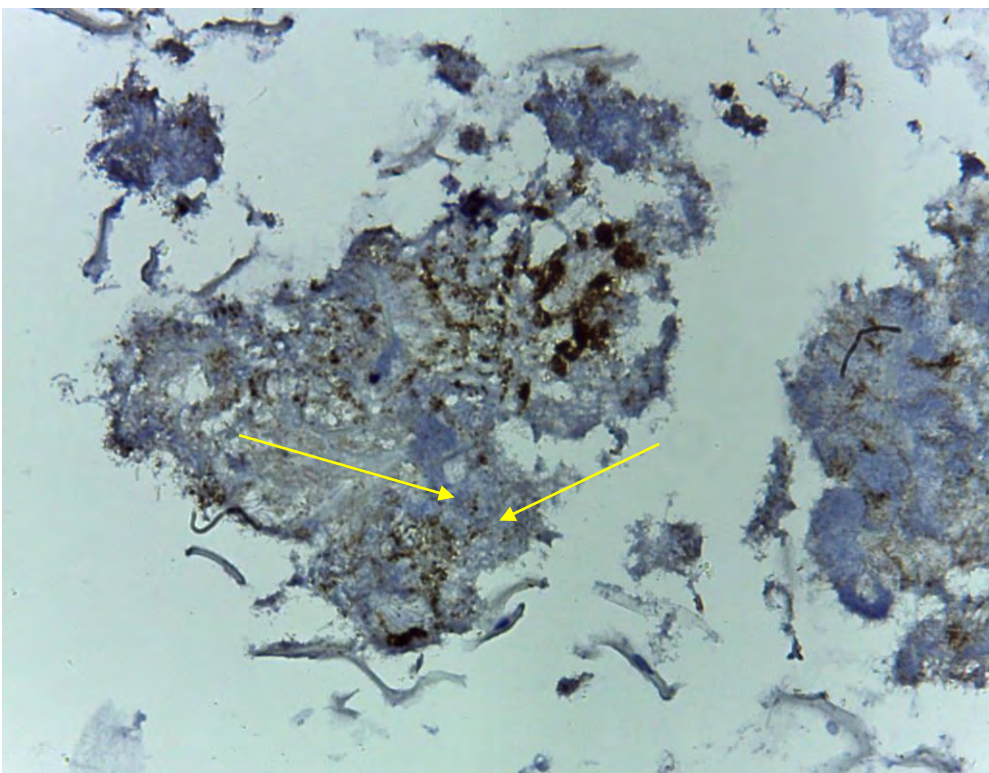


Fig. 9 Inmunohistoquímica con anticuerpo para detección de *Helicobacter pylori*, se señala con flechas (10x).



DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue identificar el efecto del omeprazol vía oral a dosis de 40 mg al día durante 60 días en las características clínicas en pacientes con reflujo laringofaríngeo, así como las características histológicas y de expresión de *H. pylori* en biopsias de muestras de mucosa de orofaringe antes de la ingesta de omeprazol vía oral.

Este es el primer estudio que se realiza donde se identifica la mejoría de los síntomas y hallazgos de reflujo laringofaríngeo antes y después del tratamiento con omeprazol, aunado a la descripción de los hallazgos histopatológicos y la expresión de *Helicobacter pylori* en mucosa de orofaringe. En estos pacientes identificamos la presencia de reflujo gastroesofágico en el 41%, que coincide con lo reportado en la literatura. Existen escasos estudios en donde se administró omeprazol y se identifica la mejoría de los síntomas y los hallazgos laringoscópicos. DeGaudio et al (50) concluyeron en pacientes con reflujo laringofaríngeo que después de dos meses de tratamiento con inhibidor de bomba de protones (esomeprazol 40 mg cada 24 horas) fueron suficientes para encontrar mejoría con una escala realizada por los autores en el que evaluaron los hallazgos laríngeos (edema de cuerdas vocales y eritema, edema aritenoides, engrosamiento de mucosa interaritenoides, edema poscricoideo, moco laríngeo, hipertrofia de amígdala lingual). (46) Shin M. et al, al comparar placebo y omeprazol ambos presentaron mejoría pero mayor en el grupo de inhibidor de bomba de protones a las 8 semanas de tratamiento con rabeprazol 10 o 20 mg 1 vez al día. La mejoría se evaluó únicamente con el índice de síntomas de reflujo que fue del 53% (diferencia en el puntaje de 7 puntos, de 15 mejoró a 8). (51) En el trabajo de Guo H. y Cols, (27) identifican mejoría en el índice de síntomas de reflujo con el tratamiento con inhibidor de bomba de protones (riesgo 0.15; IC 95% 0.01-0.30) y sin mejoría en el índice de hallazgos de reflujo (1.65; 95% IC, 0.15-3.14). En nuestro estudio identificamos que el índice de síntomas de reflujo mejoró en los pacientes luego del tratamiento con omeprazol

cuando se comparó antes y después del tratamiento (promedio 22.5, DE 6.7 vs 13.9, 4.1), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$). Con respecto al índice de hallazgos de reflujo laringofaríngeo también mejoró luego del tratamiento médico con omeprazol cuando se compararon antes y después del tratamiento (promedio 10.5, DE 2.4 vs 6.6, 1.2), con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$). En el presente estudio se encuentra mejoría en ambos índices luego del tratamiento con omeprazol 40 mg vía oral durante 2 meses.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos en nuestro estudio identificamos que las alteraciones más frecuentes en la mucosa faríngea fueron: linfocitosis interepitelial (12%), infiltrado subepitelial (10%), hiperplasia basal (8%), etc. y que coinciden con lo reportado por G. Neri y cols. (52). Identificamos otros hallazgos como: yemas vasculares, vacuolación de porción superficial de epitelio, ortoqueratosis que pudieran estar relacionados con el tabaquismo (excluidos en este estudio), no descartamos que sea efecto del reflujo laringofaríngeo o gástrico, ya que estos hallazgos traducen inflamación aguda y crónica sin displasia.

Se ha demostrado la asociación entre el reflujo laringofaríngeo y la presencia de *H. pylori* en oído, junto con pepsinogeno que corroboran el papel del reflujo laringofaríngeo en la otitis media con efusión. En la laringe por medio de biopsia con la determinación de PCR, prueba de urea en respiración y serología la presencia de *Helicobacter pylori* del 43% y reflujo laringofaríngeo, la terapia de erradicación fue exitosa y redujo algunos de los síntomas de reflujo laringofaríngeo. En amígdalas se ha relacionado con amigdalitis crónica y reflujo laringofaríngeo. Debido a los múltiples lugares en que se ha encontrado en cabeza y cuello, deriva la importancia de la detección y la evaluación del tratamiento de erradicación. Se ha encontrado en región sinusal sin repercusión en la sintomatología (49, 50, 51).

Se ha estudiado la posible asociación de los pacientes refractarios a tratamiento máximo con inhibidor de bomba de protones con la infección por *Helicobacter pylori*, por lo que se requieren más estudio para identificar el papel del *Helicobacter pylori* en la orofaringe, valorar el tratamiento de erradicación y su efectividad. Cabe mencionar que ambos índices no disminuyeron a cerca de la normalidad, pudiera deberse a dos causas principalmente:

1. El tratamiento mínimo que se ha estandarizado son 8 semanas de tratamiento, sin embargo, se comenta el tratamiento puede prolongarse hasta 6 meses para valorar cambios en el índice de síntomas de reflujo y el índice de hallazgos de reflujo.
2. Pudiera ser que requieran tratamiento de erradicación de *H. pylori* como se realiza en los pacientes con reflujo gastroesofagico y gastritis. En el presente estudio se identifica la presencia de *H. pylori* en mucosa de orofaringe en 25% de los pacientes y su relación con el reflujo laringofaríngeo.

El presente estudio cuenta con debilidades (es un diseño cuasiexperimental con un tamaño pequeño de pacientes), sin embargo, se identificó la significancia de los resultados favorables del tratamiento, se requerirán otros estudios con un mayor número de pacientes para corroborar estos hallazgos, así como valorar los resultados luego de un tratamiento de 6 meses y a dosis máxima de omeprazol (80 mg) en pacientes que son resistentes a tratamiento.

CONCLUSIONES

El omeprazol vía oral a dosis de 40 mg al día durante 60 días mejora los síntomas y signos de reflujo laringofaríngeo identificado por el índice de síntomas de reflujo e índice de hallazgos de reflujo.

En estos pacientes identificamos la presencia de reflujo gastroesofágico en el 41%

En muestras de mucosa faríngea de estos pacientes se presenta con mayor frecuencia linfocitosis interepitelial.

La presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa faríngea probablemente provoque una menor mejoría en el reflujo laringofaríngeo a pesar del tratamiento con inhibidor de bomba de protones.

Anexos

1.

INDICE DE SINTOMAS DE REFLUJO							
En el mes pasado, ¿cuál de los siguientes problemas le afectaron? Califíquelos del 0 (sin problema) a 5 (problema severo) señalando con una "X" en la casilla correspondiente de cada enunciado	5	4	3	2	1	0	SUBTOTAL
1. Ronquera o algún problema con su voz							
2. Aclaramiento de garganta							
3. Excesivo moco en garganta o descarga retro nasal							
4. Dificultad a la deglución de alimentos, líquidos o píldoras							
5. Tos después de comer o después de estar acostado							
6. Dificultad para respirar o episodios de asfixia							
7. Tos molesta o problemática							
8. Sensación de algo pegado en la garganta o nudo en la garganta							
9. Ardor en estómago, dolor de pecho, indigestión o sensación de que el ácido sube del estomago							
TOTAL							

2.

ÍNDICE DE HALLAZGOS DE REFLUJO LARINGO FARINGEO					CALIFICACIÓN
1. Pseudosulcus					
0, ausente		2, presente			
2. Obliteración ventricular					
0, nada	2, parcial		4, completo		
3. Eritema/hiperemia					
0, nada	2, solo aritenoides		4, difuso		
4. Edema de cuerdas vocales					
0, nada	1, leve	2, moderado	3, severo	4, polipoideo	
5. Edema laríngeo difuso					
0, nada	1, leve	2, moderado	3, severo	4, obstructivo	
6. Hipertrofia de comisura posterior					
0, nada	1, leve	2, moderado	3, severo	4, obstructivo	
7. Granuloma/granulación					
0, ausente		2, presente			
8. Moco endolaríngeo grueso					
0, ausente		2, presente			
El presente índice se basa en hallazgos durante la laringoscopia, diseñado para ayudar pacientes con RLF					TOTAL

3.

ANEXO III	
 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
NOMBRE DEL ESTUDIO:	EFFECTO DEL OMEPRAZOL VIA ORAL EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES DE FARINGITIS CRÓNICA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO.
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Hospital General Centro Médico Nacional La Raza de abril a Agosto 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	En el presente estudio se intenta tomar las herramientas disponibles como el RSI y el RFS, observar los cambios antes y después del tratamiento, además de identificar los cambios producidos por la pepsina antes y después del manejo con omeprazol.
Procedimientos:	Se realiza un cuestionario (índice de síntomas de reflujo), se llevara a cabo una revisión con laringoscopia flexible, se tomara biopsia de orofaringe muy pequeña de 2x2 mm antes y después de tratamiento con omeprazol, durante por lo menos 2 meses. Esta muestra que se obtenga sólo se utilizará para los objetivos de este estudio.
Posibles riesgos y molestias:	La muestra para biopsia es muy pequeño y el riesgo de sangrado es mínimo, de cualquier manera se considerará y se tomarán en cuenta las maniobras necesarias en caso de presentarse.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la relación de sus síntomas y lo encontrada en los dos estudios para poder ofrecer el mejor tratamiento que beneficie a su enfermedad encontrada.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	SI
Participación o retiro:	SI
Privacidad y confidencialidad:	SI
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Conocer el efecto real del omeprazol en las características clínicas e histopatológicas
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Beatriz Montañó Velazquez Teléfono: 57245900 ext.24087
Colaboradores:	Dr. Cuauhtemoc Juarez Luna Teléfono: 57245900 ext.24087
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
<hr/> Nombre y firma del sujeto	<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
<hr/> Nombre, dirección, relación y firma	<hr/> Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

Bibliografia

1. Priston J, Thoen R, Medeiros T, Assunção A. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2014May;18(02):184–91.
2. Gupta N, Green R, Megwalu U. Evaluation of a laryngopharyngeal reflux management protocol. *American Journal of Otolaryngology*. 2016;37(3):245-250.
3. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004;114:2129–2134
4. Kaufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(4): 1–78
5. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *The Laryngoscope*. 2012;122(6):1317–25
6. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, 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
7. Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6(5):506–8
8. Rees LE, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D. The mucosal immune response to laryngopharyngeal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1187-93.
9. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ. Receptormediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann OtolRhinolLaryngol* 2007;116:934–938
10. Bauman NM, Sandler AD, Schmidt C. Reflex laryngospasm induced by stimulation of distal esophageal afferents. *Laryngoscope* 1994;104(2): 209–14
11. Sasaki CT, Suzuki M. Laryngeal spasm: a neurophysiologic redefinition. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86(2):150–7
12. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:1-78
13. Kwon YS, Oelschlager BK, Merati AL. Evaluation and Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Thoracic Surgery Clinics*. 2011;21(4):477–87
14. Qadeer MA, Lopez R, Wood BG, Esclamado R. Does acid suppressive therapy reduce the risk of laryngeal cancer recurrence? *Laryngoscope* 2005;115:1877-81.
15. Oguz H, Tarhan E, Korkmaz M. Acoustic analysis findings in objective laryngopharyngeal reflux patients. *J Voice* 2007;21: 203-10
16. Guerrier B, Giovanni A, Rémacle M. *Pathologie de la corde vocale chez l'adulte*. Paris: SFORL; 2004 409p
17. Ylitalo R, Lindestad PA, Hertegard S. Is pseudosulcus alone a reliable sign of gastroesophago-pharyngeal reflux? *ClinOtolaryngol Allied Sci* 2004;29:47-50
18. Belafsky P, Postma G, Koufman J. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *The Laryngoscope*. 2001;111(8):1313-1317.

19. Pinto J, Zavanela A, Cavallini A, Freitas G, et al. Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2016;20(03):218-221.
20. Sato K, Umeno H, Chitose S, Nakashima T. Tetra-probe, 24-hour pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: a technique for simultaneous study of hypopharynx, oesophagus and stomach. *J Laryngol Otol* 2009;123(Suppl 31):117–122
21. Jiang A, Liang M, Su Z, Chai L. Immunohistochemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 2011;121(7):1426–30
22. Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, Watson DI. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2011;125:1218–1224
23. Abou-Ismael A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:213–218
24. Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov Med* 2010;10:213–224
25. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(4):785–802.
26. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebocontrol trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:342–350
27. Guo H, Ma H, Wang J. Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016;50(4):295-300.
28. Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, et al. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:374–378
29. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(2):243–51
30. Ratnasingam D, Irvine T, Thompson SK, Watson DI. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011;35:342–348
31. Omerazol cappsulas [Internet]. *Facmed.unam.mx*. 2017 [cited 16 August 2017]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gj_2k8/prods/PRODS/134.HTM
32. Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov Med* 2010;10:213–224
33. Patel D, Vaezi MF. Normal Esophageal Physiology and Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2013;46(6):1023–41
34. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2009;141(3):559–63.
35. Knight J, Lively M, Johnston N, Dettmar P, et al. Sensitive Pepsin Immunoassay for Detection of Laryngopharyngeal Reflux. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1473-1478.
36. Johnston N, Dettmar P, Bishwokarma B, Lively M, et al. Activity/Stability of Human Pepsin: Implications for Reflux Attributed Laryngeal Disease. *The Laryngoscope*. 2007;117(6):1036-1039.

37. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, et al. Oropharyngeal pH Monitoring for Laryngopharyngeal Reflux: Is It a Reliable Test Before Therapy? *Journal of Voice*. 2013;27(1):84–9.
38. Becker V, Drabner R, Graf S, Schlag C, et al. New aspects in the pathomechanism and diagnosis of the laryngopharyngeal reflux-clinical impact of laryngeal proton pumps and pharyngeal pH metry in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(3):982.
39. Dogru M, Kuran G, Haytoglu S, Dengiz R, Arikan O. Role of Laryngopharyngeal Reflux in the Pathogenesis of Otitis Media with Effusion. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2015;11(1):66-71.
40. Campbell R, Kilty S, Hutton B, Bonaparte J. The Role of Helicobacter pylori in Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016;156(2):255-262.
41. Borges Dinis P, Subtil J. Helicobacter Pylori and Laryngopharyngeal Reflux in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(1):67-72
42. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, Janciauskas D, Vaitkus S. Helicobacter pylori in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2017;131(06):549-556.
43. Facultad de Medicina UNAM [Internet]. *Facmed.unam.mx*. 2017 [cited 16 August 2017]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/ene_01_ponencia.html
44. Mikami D, Murayama K. Physiology and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2015;95(3):515-525.
45. Noordzij J, Khidr A, Evans B, Desper E, Mittal R, Reibel J et al. Evaluation of Omeprazole in the Treatment of Reflux Laryngitis: A Prospective, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *The Laryngoscope*. 2001;111(12):2147-2151.
46. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. 1986. Título Segundo. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo 1. Artículo 17
47. US Department of Health and Human Services. 2005. Guidelines for the Conduct of Research Involving Human Subjects at the National Institutes of Health. 5th Printing
48. UNESCO: Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, October 2005 (http://portal.unesco.org/shs/en/ev.phpURL_ID=1883&URL_DO=TOPIC&URL_SECTION=201.html) (consultado 20/04/2016)
49. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
50. DelGaudio J, Waring J. Empiric Esomeprazole in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *The Laryngoscope*. 2003;113(4):598-601.
51. Shin M, Nam S, Park Y, Son Y. Open-Label Observational Study for Evaluating the Short-term Benefits of Rabeprazole Medication on Laryngopharyngeal Reflux. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2012;5(1):28.
52. Neri G, Pugliese M, Castriotta A, Mastronardi V, Pasqualini P, Colasante A et al. White-line: A new finding in laryngopharyngeal reflux objective evaluation. *Medical Hypotheses*. 2013;80(6):769-772