

Reflujo gastroesofágico proximal y síndrome de la apnea obstructiva del sueño

Datos preliminares de un estudio prospectivo

E. Esteller, I. Modolell*, F. Segarra**, E. Matión, A. Enrique, J. M. Ademà, E. Estivill**

Servicio de Otorrinolaringología. *Servicio de Aparato Digestivo. **Unidad del Sueño. Hospital General de Catalunya. San Cugat del Vallès. Barcelona.

Resumen: *Introducción:* Los pacientes con síndrome de apnea del sueño (SAOS) leve o moderado precisan una ampliación de la oferta terapéutica acorde con la intensidad de su enfermedad. *Objetivo:* Valorar la posibilidad de incluir los inhibidores de la bomba de protones (IBP) al arsenal terapéutico de estos pacientes. *Material y métodos:* Se diseña un estudio prospectivo entre pacientes con cuadro clínico de SAOS registrando de forma simultánea polisomnografía (PSG) nocturna y pHmetría de 24 horas de dos canales. *Resultados:* En esta primera fase del estudio se han recogido un total de 18 casos, de los que en tres (16,7%) la pHmetría proximal durante la noche resultó positiva. Estos tres pacientes fueron tratados con IBP durante un mínimo de 3 meses siendo el resultado satisfactorio en dos. *Conclusión:* El tratamiento con IBP puede ser una alternativa terapéutica útil en algunos pacientes con SAOS de intensidad leve o moderada.

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. pHmetría. IBP.

Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea syndrome

Abstract: *Introduction:* Patients with mild or moderate Sleep Apnea Syndrome (SAS) need wider therapeutic scope options according to their disease severity. *Aim:* To consider including proton pump inhibitors (PPI) to the therapeutical alternatives of these patients. *Material and methods:* A prospective study was designed, among patients with SAS. Nocturnal polysomnography and double channel pHmetry were performed simultaneously. *Results:* From the 18 patients

included in this preliminary phase, in three (16.7%) nocturnal proximal pH monitoring was positive. These 3 patients were treated with PPI during at least 3 months with a very satisfactory outcome in two of them. *Conclusions:* Treatment with PPI may be a useful therapeutical alternative in patients with mild to moderate SAS.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome. Gastroesophageal reflux. pH monitoring. PPI.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología muy común en la población general y desde hace un tiempo se ha relacionado con diversas alteraciones de las vías respiratorias¹⁻³. A nivel de la esfera otorrinolaringológica se ha considerado como factor causal o favorecedor de la tos crónica, laringitis, sinusitis, estenosis laríngea, carcinoma de laringe y también de alteraciones respiratorias del sueño^{1,3,6}.

No se ha podido demostrar si verdaderamente existe una relación causal entre las alteraciones del sueño y los episodios proximales de reflujo ácido o bien si lo que realmente sucede es que existe una alta incidencia de factores de riesgo comunes que hacen coincidir con frecuencia ambas patologías en un mismo individuo⁷⁻⁹.

Por otro lado, existen trabajos que consiguen demostrar un beneficio cruzado de los tratamientos específicos. Así, algunos pacientes con cuadros moderados de apnea del sueño se han visto beneficiados de tratamiento con IBP^{10,11}. También se ha podido demostrar una reducción del reflujo en pacientes con SAOS o sin él, mediante tratamiento con Presión Positiva Continua Nasal (nCPAP)⁴.

En la práctica diaria, nos encontramos con muchos pacientes con SAOS leve o moderado en los que la aplicación de nCPAP parece desproporcionada a la intensidad del cuadro, que no presentan alteraciones anatómicas que justifiquen una cirugía o bien que rechazan una intervención quirúrgica. En este grupo de pacientes hemos de intentar aportar otras alternativas terapéuticas.

Correspondencia: Eduard Esteller
Servicio de ORL
Hospital General de Catalunya
Calle Pere i Pons
08190 Sant Cugat del Vallès. Barcelona
E-mail: esteller@abaforum.es
Fecha de recepción: 7-6-2005
Fecha de aceptación: 28-6-2005

Sabemos que muchos casos de pacientes con SAOS mejoran con medidas higiénicas y/o dietéticas como la reducción ponderal y la abstención de la ingesta alcohólica. Otros pueden beneficiarse mejorando su respiración nasal ya sea con tratamiento tópico o incluso con cirugía septal. Últimamente también podemos ofrecer la aplicación de prótesis orales de avance mandibular en casos seleccionados y tratamientos de estimulación eléctrica muscular.

La posibilidad de incrementar nuestra oferta terapéutica con IBP en los casos en que se sospeche la concomitancia de ambas patologías, SAOS y ERGE proximal, puede ser interesante. Con esta finalidad se diseñó un estudio prospectivo para evaluar qué casos diagnosticados de SAOS en nuestro hospital eran susceptibles de ser tratados con IBP. En esta publicación presentamos su diseño y los resultados preliminares del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

A todos los pacientes que acuden a la consulta con síntomas sugestivos de SAOS a los que se realizará un registro polisomnográfico, se les ofrece la posibilidad de participar en este estudio.

La anamnesis habitual de estos pacientes se enfoca a los síntomas de alteraciones respiratorias de sueño y se aplica la Escala de Epworth para determinar el grado de

somnolencia. Se utiliza un sistema de gradación personal sobre esta sintomatología (Tabla 1).

Se interroga, además, por síntomas de reflujo típicos (pirosis, regurgitación ácida, disfagia, dolor epigástrico y retroesternal) y atípicos (tos persistente, rinorrea posterior, sensación de cuerpo extraño faríngeo, disfonía o carraspea). Se consideran pacientes con clínica de reflujo positiva aquellos que presentaban alguno de estos síntomas, típicos o atípicos.

La exploración física de estos pacientes es la habitual de estos casos según nuestro protocolo mediante rinoscopia anterior, orofaringoscopia, laringoscopia indirecta y endoscopia flexible. Además, al realizar las exploraciones de endoscopia y laringoscopia indirecta se evalúan los hallazgos que se sospechen relacionados con reflujo (eritema o edema de hemilaringe posterior, presencia de granulomas, nódulos vocales, edema de cuerdas vocales, o lesiones cicatriciales laríngeas). Se considera que existe una exploración de reflujo positiva cuando se observa alguno de los hallazgos descritos a nivel faringolaríngeo.

Posteriormente, se realiza el estudio polisomnográfico convencional asociado a una determinación de pHmetría de 24 horas de dos canales, haciendo coincidir la noche del registro polisomnográfico con el día en que el paciente lleva colocado el sensor bicanal de pH.

En la PSG nocturna se registra la actividad ocular mediante electrodos situados en los bordes oculares externos de ambos ojos, la actividad cerebral con electrodos de superficie colocados en regiones rolándicas de ambos hemisferios, la actividad electromiográfica obtenida mediante electrodos situados en el mentón, el control de la posición del paciente, la frecuencia cardíaca y la función respiratoria mediante sonda térmica nasal y banda torácica.

Para la pHmetría se utiliza un catéter de antimonio con dos electrodos separados 15 cm, y un electrodo de referencia en el tórax, conectados a un registrador magnético portátil, durante 24 horas. Se coloca el catéter con el electrodo distal 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior, que localizado mediante manometría esofágica, y se sitúa el electrodo proximal en el esfínter esofágico superior.

Se considera el reflujo proximal como significativo cuando el pH fue inferior a 4 durante más de cinco segundos y más de un 1% del tiempo de exploración. Para este estudio se considera reflujo positivo cuando estas características se cumplen durante el registro nocturno.

Se ha evaluado si la colocación de la sonda de pHmetría ha supuesto alguna alteración en los parámetros de la PSG que pudiera interferir en los resultados obtenidos. Para ello se han comparado los datos de los registros polisomnográficos de los casos problema con un grupo de control de 55 casos consecutivos en los que se practicó estudio polisomnográfico sin determinación de pH entre agosto y octubre de 2004.

Ambas poblaciones son estadísticamente comparables en cuanto a edad, sexo, IMC (Índice de Masa Corporal) e IAH (Índice de Apnea-Hipopnea). Se analizaron en ambos grupos el porcentaje de sueño efectivo, los porcentajes de

Tabla 1: Gradación clínica de la intensidad del ronquido, apnea y somnolencia diurna

RONQUIDO

0: No ronca

1: Ronca ocasionalmente, con intensidad leve, no todas las noches, dependiendo de las circunstancias (fatiga, alcohol...).

2: Ronca todas las noches, con intensidad importante, a veces no deja dormir a su pareja.

3: Ronca muy intensamente, se oye desde fuera de la habitación, incluso los vecinos, se despierta por su propio ruido.

APNEA

0: No hace apneas

1: Alguna noche, en función de las circunstancias (fatiga, alcohol...), o bien todas las noches pero aisladas y/o de corta duración.

2: Todas las noches, varias veces por noche y/o de duración moderada, la pareja le preocupa e incluso llega a asustarse alguna noche.

3: Apneas cada noche, muy frecuentes y/o prolongadas, la pareja está muy asustada y/o el paciente se ha despertado con sofocaciones.

SOMNOLENCIA

0: No somnolencia diurna

1: Somnolencia mínima o moderada, sólo después de cenar o comer, por la noche viendo la televisión; relacionado con fatiga o con dormir poco. (EES < 10)

2: Somnolencia moderada/importante, casi diaria, en actividades que requieren poca concentración o son monótonas (conferencias, conducir por autopista, leer...) (EES > 10 y < 21)

3: Somnolencia grave y peligrosa, se duerme continuamente y desarrollando actividades que requieren su atención: trabajando, conduciendo por ciudad. (EES > 21)

Tabla 2: Comparativa de la alteración en parámetros de sueño de la sonda de pHmetría

Parámetro	Grupo	Grupo	Estadística
	Control (55)	Estudio (18)	
Sueño efectivo	83,2±10,1	83,6±11,7	NS
Fase 3-4	10,3±6,6	9,8±6,7	NS
Fase REM	15,4±7,3	14,4±6,7	NS
Despertares	13,3±7,7	9,4±5,9	NS
Microdespertares	97±89,9	89,4±63,9	NS
Latencia	23,8±17,7	29,9±41,8	NS

las distintas fases de sueño, el número de microdespertares y despertares y la latencia de sueño (Tabla 2). Ninguna de estas variables ha mostrado diferencias significativas entre ambas poblaciones. Es decir la realización de la PSG y de la pHmetría de forma concomitante no conlleva ninguna distorsión en los resultados de nuestro estudio.

Estudio estadístico

La media \pm desviación estándar resume las variables cuantitativas y los porcentajes las cualitativas. Cuando la variable dependiente es cuantitativa y la independiente categórica binaria se utiliza la *t* Student-Fisher para medidas repetidas. En los grupos inferiores a 30 se comprobó la normalidad mediante el test de Shapiro Wilk. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Desde enero a octubre de 2004 se han realizado un total de 70 primeras visitas de pacientes con clínica de SAOS a los que se les ha solicitado PSG. De ellos han aceptado entrar en el estudio y han tolerado la realización de la pHmetría de 24 horas un total de 18 (26%). Las características de estos 18 pacientes se muestran en la Tabla 3.

En 3 de los 18 pacientes (16,7%) en los que se ha practicado PSG y pHmetría de 24 horas, la pHmetría ha resultado positiva en su sensor proximal durante el registro nocturno.

Se han comparado también los grupos de pHmetría positiva (3 casos) con los de pHmetría negativa (15 casos)

Tabla 3: Características clínicas del grupo de estudio (n=18)

Parámetro	Número (porcentaje)
Sexo (Varones)	16 (89%)
Edad media	49,8±10,5
Clínica reflujo positiva	16 (89%)
Exploración reflujo positiva	9 (50%)
IMC*	28,8±3
IAH**	21,4±21,7

*Índice de Masa Corporal

** Índice de Apnea-Hipopnea

Tabla 4: Comparativa de los casos con pHmetría proximal positiva negativa

Parámetro	Ph positiva	Ph negativa	Estadística
	n=3	n=15	
Edad	42,7±8,5	51,3±10,6	NS
Sexo	77% varones	83% varones	NS
IMC	28,3±1,5	28,9±3,2	NS
IAH	13±18,2	23,1±22,5	NS
Clínica reflujo positiva	100%	81,3%	NS
Exploración reflujo positiva	33%	53%	NS

en relación a las siguientes variables: edad, sexo, IMC, IAH, clínica de reflujo positiva y exploración de reflujo positiva. Ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa (Tabla 4).

Finalmente, en los tres pacientes de reflujo proximal nocturno positivo, se ha iniciado un tratamiento prolongado con IBP (pantoprazol) a razón de 40 mg diarios durante al menos tres meses para evaluar el efecto sobre la clínica de sueño. Uno de ellos ha mejorado de forma significativa tanto clínica como polisomnográficamente (pasó de un IAH de 34,5 a 13) únicamente con este tratamiento, un segundo caso mejoró de forma evidente su clínica pero el registro polisomnográfico ha permanecido invariable (IAH previo de 4 y posterior de 6), y en el tercer paciente no se ha observado ninguna mejora clínica y ha rechazado la realización de una nueva PSG. El IAH previo en este último caso era inferior a 1.

DISCUSIÓN

Es conocida la existencia de una prevalencia aumentada de ERGE en pacientes con SAOS y algunos autores han intentado argumentar una interrelación causal^{4,6}.

Así, Ing en el año 2000 realiza un estudio controlado donde compara la monitorización nocturna de pH en pacientes con SAOS con un índice de apnea-hipopnea (IAH) inferior a 5 y un grupo con IAH superior a 15. En los casos de IAH superior a 15 observa un mayor número de episodios de reflujo y la pHmetría fue inferior a 4 durante una significativa mayor parte del tiempo comparados con el grupo de IAH inferior a 5 (21,4 vs 3,7%). La mayoría de los episodios de reflujo se relacionaron en el tiempo con apneas e hipopneas¹². Una posible explicación para este hecho podría ser que el aumento de la presión negativa intratorácica y transdiafragmática facilita los episodios de reflujo durante la apnea⁵.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un fenómeno en que el factor determinante o fundamental es la incompetencia del esfínter esofágico inferior (EEI). Así, un EEI deficiente facilitaría un flujo retrógrado de contenido gástrico en presencia de un aumento del gradiente de presión entre la cavidad abdominal y la torácica. Dadas las presiones negativas extremas creadas por la obstrucción en pacientes con

SAOS, sería razonable asumir que esta población es de riesgo para la aparición de reflujo nocturno^{1,6,13}.

Por otro lado el RGE puede favorecer la aparición de apneas nocturnas. Pueden aparecer anomalías en la actividad neuromuscular faríngea o laríngea por efecto directo del jugo gástrico sobre los tejidos laringofaríngeos o por la actividad neural mediada por reflejos sobre laringe y faringe similares a los observados en el pulmón cuando sucede un broncoespasmo reflejo en presencia de reflujo^{5,13}.

Finalmente, este riesgo aumentado se podría asociar a un retraso del aclaramiento ácido durante la noche secundario a la supresión de los mecanismos normales de aclaramiento esofágico: salivación y peristaltismo esofágico^{13,14}. Se ha demostrado que la migración proximal de ácido instilado en esófago distal está significativamente favorecida durante el sueño¹³.

Ing estudia con PSG un grupo de pacientes con ERGE y un grupo control para ver la ocurrencia simultánea de eventos obstructivos y reflujo medido con pHmetría. Halló que los pacientes con SAOS tenían de forma significativa más reflujo que los controles pero únicamente algo más de la mitad de los episodios de reflujo se relacionaban en el tiempo con los de apnea o hipopnea. Posteriormente, encontró que el tratamiento con nCPAP reduce los episodios de reflujo en ambos grupos. Los autores concluyen que el reflujo no parece causado por el SAOS, pero puede estar involucrado en la patogénesis de los microdespertares¹². Esto último es particularmente importante ya que ciertos estudios de laboratorio han sugerido que los microdespertares juegan un papel en el aclaramiento de la infusión de ácido en esófago distal durante el sueño¹⁵.

Algunos estudios hallan una relación causal entre ambas patologías y hay autores que demuestran que muchos de los episodios de reflujo nocturno coinciden en el tiempo con apneas e hipopneas¹². Otros, sin embargo, a pesar de estar de acuerdo en esta coincidencia de ambos trastornos, no encuentran relación directa^{7,16}.

La opinión de estos últimos es que existen alteraciones o factores de riesgo comunes a ambas enfermedades que las hacen coincidir. Rasgos característicos de SAOS como la obesidad y el alcohol son también factores de riesgo de la ERGE^{8,9,16,17}. Como señala Orr, establecer una relación causal entre fenómenos que ocurren con alta frecuencia en la población general es difícil y requiere de una estadística sofisticada. Así el ronquido y el ardor son muy comunes y cabe esperar que ambos aparezcan asociados en cualquier población seleccionada al azar¹⁵.

Sin embargo, existen argumentos en contra de estos autores que niegan la relación directa. En referencia a la obesidad, Gislason ha mostrado que el RGE es un factor de riesgo de SAOS independiente del IMC⁵. Estos hallazgos fueron corroborados por Kjelin que mostró que el RGE en pacientes obesos no se reduce con la pérdida de peso¹⁸.

También se ha criticado la metodología de estos trabajos. Los estudios que niegan esta relación, como los de Penzel o de Valipour, utilizan cuestionarios clínicos para valorar la presencia de reflujo cuando es muy conocido que la

clínica de reflujo es muchas veces negativa a pesar de pHmetrías positivas^{1,19,20}.

El estudio de Graf concluye que no existe una relación evidente entre los episodios obstructivos respiratorios y los de reflujo. Sin embargo la valoración de SAOS se realiza, únicamente, con la valoración de un descenso de la saturación de O₂ de aproximadamente el 4% y probablemente este método deja escapar episodios obstructivos de carácter moderado que podrían cambiar las conclusiones^{1,7}.

Son dos patologías que parecen coexistir en un número significativo de casos ya sea por una relación causal de una hacia la otra, por compartir factores de riesgo o muy probablemente porque una agrava a la otra.

El presente estudio es, por el momento, preliminar y podemos extraer pocas conclusiones con el número de casos actual. Sin embargo, nos parece importante que más del 16% de los casos estudiados presenten un reflujo proximal nocturno significativo mediante pHmetría y, por tanto, sean susceptibles de intentar un tratamiento antirreflujo. El objetivo fundamental del presente estudio no está tanto dirigido a demostrar o negar una relación causal entre ambos padecimientos, como a probar la posibilidad de incrementar el arsenal terapéutico del SAOS.

Otra eventual relación entre ambas patologías se ha establecido al observar los efectos terapéuticos de una sobre la otra. Algunos consiguen reducciones significativas del IAH con el tratamiento médico antirreflujo^{10,11}. Otros, sin embargo, consideran que el tratamiento del RGE no parece reducir la gravedad del SAOS, y sí en cambio mejora el nivel de los microdespertares^{12,21}.

El tratamiento con nCPAP parece que consigue reducir la intensidad del RGE tanto en pacientes con SAOS como en los que no lo padecen^{12,22}. Otros autores han demostrado que la utilización del nCPAP en algunos pacientes con SAOS disminuye la clínica y la intensidad del RGE^{4,23}, incluso en pacientes que no respondían al tratamiento con IBP²⁴. Sin embargo, la mejoría del reflujo nocturno puede no estar relacionada de forma directa con el efecto de la presión positiva continua sobre el SAOS, ya que al aumentar la presión intraesofágica y la presión del EEL, puede disminuir el reflujo incluso en pacientes sin SAOS²².

En el presente estudio, dos de los tres pacientes en los que se ha iniciado un tratamiento con IBP se han beneficiado de dicho tratamiento de forma evidente. Por tanto, y a pesar de tratarse de datos aún preliminares, es importante destacar que dicho tratamiento nos abre una alternativa terapéutica válida y poco agresiva para casos seleccionados de SAOS. Ello es especialmente importante para aquellos pacientes con SAOS leve o moderado donde el nCPAP sea desproporcionado a su nivel de gravedad y que no sean candidatos a cirugía por no presentar una anatomía que la justifique o que sea rechazada por el paciente.

El problema reside en detectar qué casos pueden ser candidatos a realizar una pHmetría de 24 horas asociada a la PSG. De momento los datos iniciales de este estudio no permiten extraer conclusiones en este sentido en base a la comparación de los grupos con pHmetría proximal noctur-

na positiva y negativa. Sí que puede concluirse en base a estos primeros datos que la colocación de la sonda de determinación de pH no altera los resultados de la PSG y que se debe seguir con este estudio para resolver ciertas cuestiones que decidan de forma clara si, realmente, el tratamiento con IBP puede ser una alternativa terapéutica en casos seleccionados de SAOS.

Cuestiones como las siguientes:

¿Existe una relación temporal entre los descensos de pH y determinadas alteraciones polisomnográficas que apoyen el hecho de hacer ambas pruebas al mismo tiempo o bien no es necesario?

¿Existe la posibilidad de ampliar el criterio de pHmetría positiva a los casos que presenten los descensos de pH proximal también durante el día y por tanto aumentar los candidatos a ser tratados con IBP?

¿En los casos con SAOS grave y pHmetría proximal positiva que según protocolo serán también tratados con nCPAP, el hecho de añadir IBP puede mejorar el rendimiento de la presión positiva?

Son las que quedan por resolver y la continuación de este estudio debe permitirnos acercarnos a alguna respuesta.

Referencias

- Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest* 2002;121:1730-1733.
- Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997;103(5A):100S-106S.
- 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(Suppl 53):1-78.
- Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163(1):41-5.
- Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, Boman G. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121(1):158-63.
- Demeter P, Vardi VK, Magyar P. Study on connection between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *Orv Hetil* 2004;145(37):1897-901.
- Graf KI, Karaus M, Heinemann S, Korber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *J Gastroenterol* 1995;33:689-693.
- Valipour A, Himender K, Makker MD, Hardy R, Emegbo S, Toma T, et al. Symptomatic Gastroesophageal Reflux in Subjects With a Breathing Sleep Disorder. *Chest* 2002;121:1748-1753.
- Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(9):761-8.
- Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001;111:2144-2146.
- Xiao G, Wang Z, Ke M. The relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux and the effect of antireflux therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999;38(1):33-6.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; Suppl 4a108:120S-125S.
- Orr WC. Sleep-Related Breathing Disorders. Is It All About Apnea? *Chest* 2002;121:8-11.
- Teramoto S, Kume H, Ouchi Y. Nocturnal gastroesophageal reflux: symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest* 2002;122:2266-2267.
- Orr WC, Johnson LF, Robinson MG. The effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology* 1984;86:814-819.
- Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, Labunski T, Pankow W, Peter JH. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999;14:1266-1270.
- Suganuma N, Shigedo Y, Adachi H, Watanabe T, Kumano-Go T, Terashima K, et al. Association of gastroesophageal reflux disease with weight gain and apnea, and their disturbance on sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(3):255-6.
- Kjelin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31:1047-1051.
- Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Gastroesophageal Reflux Common in Patients With Sleep Apnea Rather Than Snorers Without Sleep Apnea. *Chest* 2003;124:767-768.
- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-39.
- Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2004;114(9):1525-8.
- Kerr P, Shoenut JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH. Nasal continuous positive airway pressure: a new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J Clin Gastroenterol* 1993;17:276-280.
- Okada S, Ouchi Y, Teramoto S. Nasal continuous positive airway pressure and weight loss improve swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2000;67:464-466.
- Konermann M, Radu HJ, Teschler H, Rawert B, Heimbucher J, Sanner BM. Interaction of sleep disturbances and gastroesophageal reflux in chronic laryngitis. *Am J Otolaryngol* 2002;23(1):20-6.