

## Revisión

## Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento

Adalberto Pacheco<sup>a,\*</sup>, Ignacio Cobeta<sup>b</sup> y Carolin Wagner<sup>c</sup><sup>a</sup> Unidad de Tos Crónica y Asma de Difícil Control, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>b</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2012

Aceptado el 26 de septiembre de 2012

On-line el 17 de noviembre de 2012

## Palabras clave:

Tos crónica

Reflujo laringofaríngeo

Reflujo gastroesofágico

Logopedia

## RESUMEN

En los pacientes con tos crónica todavía existe una población cercana al 40% que no mejora definitivamente su tos a pesar de aplicar correctamente el diagnóstico anatómico al uso. En muchos de esos pacientes con tos refractaria los síntomas laríngeos son frecuentes. La zona de la laringe-faringe se configura como el puente entre el esófago y el tracto respiratorio superior e inferior. La asociación de reflujo en pacientes con tos crónica y síntomas como globo laríngeo, picor o la necesidad de aclarar la garganta han merecido atención recientemente por la posibilidad de intervención terapéutica conjunta sobre el reflujo gastroesofágico y la laringe, tanto con nuevas medicaciones como con terapias de rehabilitación laríngea, con beneficios objetivables en la desaparición de la tos crónica en casos que habían sido etiquetados previamente como refractarios.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Refractory Chronic Cough: New Perspectives in Diagnosis and Treatment

## ABSTRACT

In patients with chronic cough, nearly 40% of the population does not experience definitive improvement of their cough despite correctly applying the anatomic diagnosis. In many of these patients with refractory cough, laryngeal symptoms are frequent. The region of the larynx/pharynx is configured as a bridge between the esophagus and the upper and lower respiratory tract. The association of reflux in patients with chronic cough and symptoms such as *globus pharyngis*, itchiness or the need to clear one's throat have recently been given attention due to the possibility of joint therapeutic intervention of the gastroesophageal reflux and larynx, both with new medications as well as with laryngeal rehabilitation therapies, with observed benefits in the disappearance of chronic cough in cases that had been previously labeled as refractory.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Chronic cough

Laryngopharyngeal reflux

Gastroesophageal reflux

Logopedics

## Introducción

La tos crónica (TC) o tos que dura más de 8 semanas es un síntoma complejo sobre el que pueden intervenir al menos 4 especialidades médicas: Neumología, Alergia, Digestivo y Otorrinolaringología. La tos es el resultado final de un reflejo mediado por el nervio vago y es una parte de su función vegetativa, entre otras, como la deglución y la voz. El diagnóstico clínico de la TC se basa en una relación causa-efecto (asma, reflujo gastroesofágico (RGE) y síndrome de la vía aérea superior) o en enfermedades que no necesariamente impliquen causa-efecto (EPOC, cáncer, insuficiencia

cardíaca)<sup>1</sup>. En esta revisión vamos a desarrollar exclusivamente el primer grupo.

Una vez descartada la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias (bronquitis asmática y bronquitis eosinofílica no asmática) en los casos de TC de causa-efecto hay cada vez más evidencia en considerar como la etiología más importante los trastornos sensoriales del nervio vago, dando lugar a la llamada tos laríngea crónica (TLC). Usamos este término (TLC) para definir una tos que tiene su origen en el trastorno de la rama del vago que inerva la laringe, allí donde existen más receptores de la tos que en otros lugares. En esos casos es muy posible detectar la coexistencia de reflujo laringofaríngeo (RLF), es decir, el reflujo que asciende hasta la laringe desde el esófago. Y puesto que el vago inerva el tracto aerodigestivo entero, hay numerosas evidencias sobre la estimulación simultánea de distintas ramas aferentes que constituyen el arco reflejo de la tos; en este caso, las provenientes de la laringe y el esófago. Una visión

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apacheco.hrc@salud.madrid.org (A. Pacheco).

a la par de los trastornos de la laringe y el esófago en el paciente con tos crónica es cada vez más necesaria y aquí expondremos las bases de esta nueva orientación.

Los pacientes con TC que acuden al otorrinolaringólogo, a diferencia de los pacientes con TC de origen pulmonar, casi siempre tienen síntomas asociados a la tos como son aclaramiento faríngeo o carraspeo, picor en la garganta, globo faríngeo, disfagia, disfonía, disnea y/o estridor. Sin embargo, incluso el diagnóstico de TC asociada a la inflamación eosinofílica de la vía aérea, un hallazgo «a priori» específicamente pulmonar, puede estar relacionado con el RGE<sup>2</sup>. Las guías clínicas sobre TC rara vez consideran la TLC<sup>3,4</sup> debido a que o bien los síntomas de la tos de este origen se confunden con la tos originada por el reflujo extraesofágico<sup>5</sup> o porque la TC podría no ser el síntoma predominante como sucede habitualmente en la TLC<sup>6</sup>, como ya mencionamos antes. De esta falta de acuerdo en la consideración de la TC de orígenes diversos debido a la falta de consenso entre otorrinolaringólogos, gastroenterólogos y neumólogos nace probablemente la alta frecuencia de TC inexplicable o idiopática y, en consecuencia, muchas veces refractaria al tratamiento estándar.

La prevalencia de la TC inexplicable es variable pero se ha publicado que puede llegar hasta el 42% de los casos<sup>7</sup>. Esto ha propiciado que algunos investigadores sugieran que se necesita un nuevo enfoque para abordar la tos crónica, sobre todo teniendo presente la TC de origen en la vía aérea superior. La laringe puede tener un papel esencial especialmente en los casos de TC refractaria y se justifica porque es el lugar de origen de un importante flujo de impulsos aferentes del reflejo de la tos debido a su posición anatómica de conexión o puente entre el esófago y el árbol traqueobronquial. Además, allí la coexistencia del reflejo de la tos y del reflejo del cierre laríngeo no solo es importante para proteger la vía aérea durante la deglución, sino que también es uno de los puntos de origen de la tos por ser la primera estación de estímulos inhalados potencialmente nocivos. Los receptores sensoriales que pueden incitar el cierre de las cuerdas vocales y provocar la tos, como parte del reflejo del cierre glótico, no solo se encuentran en la laringe, sino también en la tráquea y en las vías respiratorias superiores, respondiendo tanto a la presión como a estímulos irritantes. Por eso no es raro que los pacientes con TLC noten una sensación de dificultad respiratoria adicional.

En la actualidad se considera que, en general, la población de pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias se agrupa en 2 tipos. Por un lado, los pacientes con asma, es decir, enfermedad reactiva de las vías respiratorias inferiores y, por otro, el grupo más pequeño con enfermedad reactiva de las vías respiratorias superiores que desarrollan una obstrucción a nivel de la laringe, estos es, con un grado variable de aducción de las cuerdas vocales. El sello distintivo de la primera son las sibilancias y el de la segunda el estridor. Muchos pacientes con laringoespasmo o movimiento paradójico de las cuerdas vocales (MPCV) se diagnostican erróneamente de asma, aunque con una historia cuidadosa casi siempre es posible descubrir que estos pacientes tienen estridor inspiratorio y no sibilancias<sup>8</sup>.

Los 3 términos que con más frecuencia se encuentran en la literatura para denominar a las entidades que teniendo a la tos como síntoma predominante se originan en la laringe son: MPCV, disfunción de las cuerdas vocales (DCV) y laringoespasmo. Todos ellos tienen en común un cierre permanente o intermitente del área glótica. El MPCV suele ser la denominación preferida por los otorrinolaringólogos. Por el contrario, la DCV la utilizan más los neumólogos y alergólogos. ¿Representan estos términos exactamente el mismo trastorno con un origen común? Muchos estudios recientes no solo identifican a la población de riesgo, sino también los síntomas comunes que presentan, entre ellos la TC, la posible fisiopatología de la neuropatía vagal y varios tratamientos muy prometedores<sup>9-13</sup>.

Los protocolos sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TC, por lo general, surgen en el ámbito de la Neumología<sup>3,4</sup> pero ahora los otorrinolaringólogos han mostrado nuevas perspectivas en el manejo y el tratamiento<sup>11</sup> con el argumento de que una neuropatía sensorial de la laringe puede ser la responsable de muchos casos de TC refractaria.

### Mecanismos de la tos crónica

Los trastornos de la tos y de la respiración tienen en común el estímulo aferente sensorial dirigido hacia el tronco cerebral y procedente del tracto aerodigestivo<sup>14</sup>. El reflejo de la tos se inicia con un estímulo en el tracto aerodigestivo que excita los receptores sensoriales, que a su vez envían información aferente mediada por neuropéptidos sensoriales. La integración de esta información da como resultado las órdenes motoras del cerebro y del tronco cerebral que conforman la vía eferente de la tos. Hoy se sabe que un único estímulo tusígeno no puede provocar por sí mismo el reflejo de la tos y se supone que es necesaria una integración entre diferentes ramas aferentes del nervio vago para provocar la tos<sup>15</sup>. Este concepto multifactorial de origen de la TC representa una nueva perspectiva no solo para su diagnóstico, sino para el tratamiento.

La rama aferente del nervio vago inerva amplias zonas de las vías aerodigestivas y es responsable del origen del reflejo de la tos. Estas zonas incluyen los oídos, la faringe, la laringe, los pulmones y las áreas inervadas por ramas gástricas, cardíacas, esofágicas e intestinales del vago. Hay 5 tipos de receptores sensoriales intraepiteliales en el reflejo de la tos. Los más importantes son los receptores de estiramiento de adaptación rápida (RAR) y los receptores de las fibras C bronquiales. Ambos concilian también estímulos broncoconstrictores que incluyen agentes químicos y mecánicos, así como otros mediadores de la inflamación<sup>16</sup>. En general, la distribución de los receptores es en su mayoría del tipo mecanosensible en la zona de la laringe y más del tipo quimiosensible en la vía aérea distal<sup>14</sup>.

La sensibilidad del reflejo de la tos está vinculada en el ser humano a 2 tipos de vías aferentes<sup>17</sup>. Una inducida por estímulos mecanosensoriales que se transmiten a través de fibras nerviosas mielinizadas que no son químicamente reactivas, es decir, que no responden al test de la capasaína y su función primaria es prevenir la aspiración en los pulmones. La otra vía es la vía quimiosensorial y está conformada por las fibras C sin mielina y el mecanismo de transmisión es análogo al del dolor inducido por la lesión del tejido y es controlado por los receptores de potencial transitorio V1 o A1, TRPV1 y TRPA1, o «receptores de la irritación», y la tos aparece como la única respuesta del tracto respiratorio inferior a la lesión inflamatoria ya que ahí no existe la respuesta del dolor. Ambas vías aferentes sensoriales terminan en el tronco cerebral a nivel del núcleo del tracto solitario. El centro de la tos puede estar influenciado por el área voluntaria cortical ya que el reflejo de la tos puede disminuir cuando el estado de conciencia está deprimido. El centro de la tos probablemente es distinto del centro respiratorio medular y en modelos animales se ha demostrado que, aunque la anestesia general puede deprimir el centro respiratorio, el reflejo de la tos permanece intacto.

En una visión general y ampliamente aceptada se admite que el aumento crónico de la sensibilidad en el arco reflejo de la tos se asocia a la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, al reflujo gastroesofágico o a las alteraciones de la vía respiratoria superior una vez que se ha descartado el uso de inhibidores de la ECA, la exposición al humo de tabaco, la EPOC o una enfermedad evidente en la TAC del tórax<sup>3</sup>. Pero la relación a nivel neuronal entre esófago, laringe y pulmón es compleja. Se han descrito últimamente 2 reflejos: el reflejo esofágicobronquial inducido por la acidificación distal del esófago<sup>18</sup> y el reflejo laringoesofágico que puede provocar desde la laringe la apertura del esfínter esofágico inferior y dar

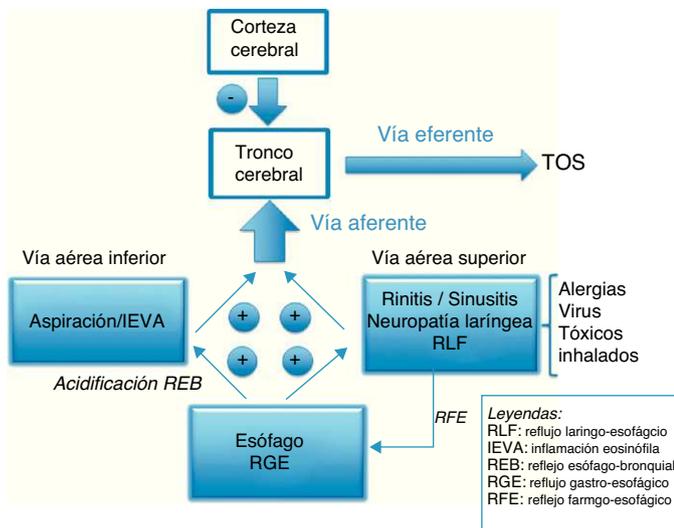


Figura 1. Orígenes y vías neurológicas del reflejo de la tos.

lugar al reflujo<sup>19</sup> (fig. 1). Además, se ha probado recientemente por especialistas australianos que los desencadenantes que estimulan la vía aferente de la tos constituyen una parte importante del arco reflejo<sup>12</sup> ya que los estímulos de poca intensidad como hablar, reír, olores, estrés, humos, etc., pueden espolear el reflejo de la tos y por eso se está aceptando cada vez por más estudiosos del tema que la TC es un trastorno sensorial neuropático.

Antes del comienzo de la TC la mayoría de los pacientes niegan haber padecido los síntomas típicos asociados a la TLC como son aclaramiento laríngeo o carraspeo, disfonía, sensación de globo faríngeo y picor, lo que motiva, cuando la TC está en sus inicios, el plantearse al menos 2 problemas de interpretación. En primer lugar, existen varias zonas que pueden estimular el reflejo de la tos al mismo tiempo, hecho comprobado en el 62% de los pacientes estudiados por Irwing et al.<sup>3</sup> o en nuestra propia experiencia de un análisis sobre 270 pacientes con TC al confirmar que el 84% tenían 2 o más sitios potenciales de origen de la tos<sup>20</sup> y, en segundo lugar, es frecuente recoger en la historia clínica de todos los individuos con TC la presencia de desencadenantes de la tos o de parestesias laríngeas, sobre todo en la TC refractaria<sup>12</sup>. Por otra parte, si analizamos las series de los pacientes con TC que son tratados con el protocolo diagnóstico anatómico universalmente aceptado veremos que raramente se menciona la desaparición completa de la tos, sino mejorías de diversa magnitud, por lo que debemos aceptar que los tratamientos dirigidos a una sola causa específica en la TC como es la norma a menudo no son totalmente eficaces.

La TC de origen en el área laríngea (TLC) ha merecido un interés progresivo últimamente y se ha asociado con estados de hipersensibilidad o de hiposensibilidad de la mucosa laríngea. Morrison<sup>21</sup> presentó por vez primera en 1999 el concepto de laringe irritable que se ha ido perfilando a lo largo de los años y que ha recibido diversos nombres: neuropatía vagal posviral, tos neuropática sensorial y neuropatía sensorial de la laringe. Hay una gran confusión en la terminología y probablemente por eso hayan tenido tan poco eco las referencias a esta enfermedad. La neuropatía vagal puede afectar a las ramas motoras del nervio vago, lo que se traduce en una parálisis o paresia de las cuerdas vocales, y también puede afectar a las ramas sensoriales, lo que conllevaría no solo a la TC, sino a parestesias de laringe que son sensaciones como picor, comezón, globo faríngeo, mucosidad faríngea excesiva, odinofonía o espasmos de laringe con la particularidad de que ocurren en ausencia de exposición a desencadenantes<sup>22</sup>. Estos síntomas pueden agravarse por esfuerzos locales como la fonación prolongada y por estímulos irritativos, situación que a menudo podemos

comprobar al desencadenar las molestias palpando ligeramente el cartílago cricoides.

Autores como Morrison et al. sugieren que el RLF es el agente que magnifica los síntomas en más del 90% de los pacientes con síndrome de laringe irritable agudo o recurrente<sup>21</sup>. Por otra parte, existen muchos estudios que han demostrado que la irritación que produce el RLF es la causa de la falta de sensibilidad laringofaríngea en pacientes con TC y RGE en comparación con los controles<sup>10,23,24</sup>. En nuestro grupo desarrollamos un estudio que se presentó en el congreso SEPAR de 2012<sup>25</sup> sobre 170 pacientes con TC y RGE y objetivamos que el 34% presentaban un índice de reflujo endoscópico positivo, un test objetivo para el RLF universalmente aceptado<sup>26</sup> (fig. 2); también Rees et al. han descrito que un tercio de los pacientes con TC y neuropatía vagal posviral tenían RLF<sup>13</sup>. A su vez, Murry et al. en un interesante trabajo sobre la relación entre la TC y el MPCV objetivaron una disminución de la sensibilidad a estímulos mecánicos de la mucosa laríngea en los pacientes con RLF<sup>10</sup>. Y en esas laringes con mecanosensibilidad disminuida, paradójicamente, se puede producir un estado de alteración irritante sensorial que dé lugar a una tos irritativa como síntoma principal junto a otros síntomas como son picor de garganta, sensación de globo faríngeo o cuerpo extraño, mucosidad faríngea excesiva e incluso laringoespasmos. Por todo ello, es razonable teorizar sobre la existencia de una vinculación anatómica y fisiopatológica entre la TLC y el RLF.

Algunos autores como Morice apoyan la idea de que la TC conforma en realidad un síndrome más amplio, el denominado «síndrome de la hipersensibilidad vinculado a la tos crónica» (SHTC) o «cough hypersensitivity syndrome» en inglés (CHS) que tiene su base fisiopatológica en el reflujo, tanto líquido como gaseoso y de composición ácida o no ácida, y que abarca varios fenotipos, como la inflamación eosinófila de la vía aérea, RGE o la afectación de la vía aérea superior. La sintomatología referida a la laringe es muy frecuente en este síndrome y el autor justifica su hipótesis más global para la TC porque: a) en la laringe existe mayor densidad de receptores de la tos y b) hay evidencias de una historia clínica común a todos los fenotipos de tos crónica cuando aplica su cuestionario, el Hull Cough Hypersensitivity Questionnaire<sup>27</sup>.

### Tos crónica asociada a neuropatía laríngea y a reflujo laringofaríngeo

Una característica destacada de la neuralgia es la presencia del fenómeno del gatillo o la disminución del umbral de provocación. Se especula que una neuralgia del nervio laríngeo superior podría manifestarse en la laringe como una sensación repentina y exagerada, aunque no dolorosa, que conduciría a una tos incontrolable o la «urgencia de toser». La idea es que el umbral para la iniciación del reflejo de la tos disminuya de manera significativa. Por lo tanto, en esta situación, con estímulos mínimos e incluso sin estímulos, se puede dar la necesidad de toser. Lee y Woo sugirieron que la TC intratable también podría ser una manifestación de una neuropatía sensorial laríngea puesta de manifiesto mediante la electromiografía de los músculos cricoideos y/o la estroboscopia<sup>28</sup>. En 2001, Amin y Koufman<sup>9</sup> describieron por vez primera la asociación entre tos por neuropatía laríngea e infección viral previa del tracto respiratorio.

Pero la idea interesante es que la TC pueda ser una respuesta integrada, sinérgica, de estímulos laríngeos y estímulos por irritación de los componentes del reflujo, aunque subsisten numerosos planteamientos equívocos que impiden llegar a asumir plenamente esta asociación. La TC es un síntoma común en la práctica médica y su relación con el reflujo no está todavía completamente probada aún a pesar de que se pueda identificar una historia clínica característica junto con una enfermedad gastroesofágica probada en pacientes con TC<sup>5</sup>. Si en los pacientes con TC las pruebas de alergia, la TAC de senos faciales y de tórax, así como la función pul-

Pseudosulcus (edema infraglótico)	: 0, ausente 2, presente
Obliteración ventricular	: 0, ausente 2, parcial 4, completa
Eritema e hiperemia	: 0, ausente 2, solo aritenoides, 4, difuso
Edema de cuerdas vocales	: 0, ausente 1, leve 2, moderado 3, severo 4, pólipos
Edema laríngeo difuso	: 0, ausente 1, leve 2, moderado 3, severo 4, obstructivo
Hipertrofia de comisura posterior	: 0, ausente 1, leve 2, moderado 3, severo 4, obstructivo
Granulomas	: 0, ausente 2, presente
Moco espeso endolaríngeo	: 0, ausente 2, presente

Más de 7 puntos, 95% de probabilidad de RFL

**Figura 2.** Índice de hallazgos endoscópicos de reflujo en la laringe.

monar son normales, casi invariablemente la causa de la tos es el RGE<sup>29</sup>. De hecho, Irwin señaló que la TC puede ser el único síntoma en los pacientes con RGE. Y además, recientemente se ha demostrado que en los pacientes con TC el reflujo no ácido proximal es el más importante<sup>19</sup>, por eso no es de extrañar que el RGE pueda ser clínicamente silente, es decir, sin pirosis hasta en el 75% de los pacientes con TC que se someten a estudio.

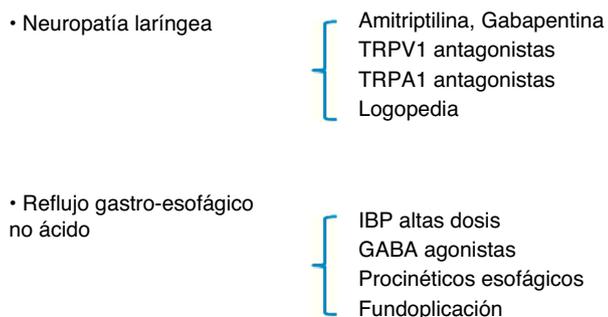
Uno de los problemas al asignar causas específicas de la TC tiene que ver con el diagnóstico objetivo del RGE. El diagnóstico funcional del RGE se puede verificar de 3 formas: por la exposición mantenida de ácido en el esófago distal (pHmetría), por microaspiración debida a la ineficacia del esfínter laríngeo superior (pHmetría doble) o por la motilidad esofágica ineficaz que conduce a un aclaramiento de ácido prolongado<sup>30</sup>. El RLF es considerado a menudo por los otorrinolaringólogos como una causa frecuente de TC. Sin embargo, los neumólogos aun tienen que otorgarle un reconocimiento más amplio porque se argumenta que subsiste un solapamiento entre el fenotipo de los pacientes diagnosticados con tos por RGE y tos por RLF con los pacientes con TC por neuropatía laríngea<sup>31</sup>.

La fisiopatología de la TC asociada al RGE tiene 2 mecanismos: 1) la exposición al ácido en el esófago distal que desencadena el reflejo esofagobronquial y 2) la microaspiración del contenido esofágico que ascendiendo a la laringe penetra luego en el árbol traqueobronquial. Este mecanismo de aspiración se califica como indirecto para diferenciarlo del directo que sería cuando el bolo faríngeo entra directamente a la tráquea sin pasar por el esófago (fig. 3). El primer mecanismo tiene lugar en el RGE distal y el segundo se debe al RGE proximal o RLF. La monitorización aislada del pH esofágico no detecta todos los reflujos, particularmente aquellos con poco o ningún contenido de ácido, pero no obstante pueden ser de interés respiratorio. Pero no solo la acidez sino la composición gas-líquido del reflujo pueden ser relevantes en la patogenia del RLF. Por ejemplo, 2 recientes estudios mostraron que la regurgitación y la tos, no la pirosis, son los síntomas más frecuentes asociados al reflujo no ácido<sup>32,33</sup>. Y aun que el diagnóstico de RLF se puede hacer de forma

aceptable por medio de la pHmetría doble, Wo et al. sugieren<sup>34</sup> que no hay pruebas convincentes de que la monitorización del pH esofágico proximal prediga la respuesta al tratamiento con IBP en pacientes con síntomas de RLF ya que la técnica solo puede medir el reflujo ácido líquido. Esto ha llevado a investigar con más rigor la monitorización de la zona de laringe-faringe. Además, los métodos originales para medir el pH faríngeo no eran del todo correctos debido a problemas técnicos, tales como la desecación del catéter o la acumulación de moco y la presencia de restos alimenticios. El sistema de medición Dx-pH (Dx-pH®; Restech Corporation, San Diego, CA, EE. UU.) es un dispositivo de reciente aparición, muy sensible y mínimamente invasivo que se usa para la detección de reflujo ácido en la pared faríngea posterior. Este sensor detecta el ácido tanto en estado de aerosol como en estado líquido, resiste la desecación y su transmisión de señal no se ve afectada por el contacto con líquidos o restos orgánicos. Wiener comparó la pHmetría esofágica tradicional de 24 h con el Dx-pH en 15 pacientes con síntomas extraesofágicos. Todos los eventos medidos con el método Dx-pH fueron precedidos por caídas en el pH esofágico distal de forma progresiva<sup>35</sup>. También algunos estudios del pH orofaríngeo con el catéter Dx-pH mostraron un gradiente de pH creciente desde el esófago distal a la orofaringe. La orofaringe, por lo general, presenta un pH ligeramente ácido, rara vez inferior a 4. Esto podría explicar por qué no han sido fiables los estudios anteriores con la intención de distinguir los sujetos normales del grupo de pacientes con síntomas de RGE extraesofágicos o atípicos cuando el punto de corte de pH < 4 era inamovible.

Blondeau et al. han desarrollado un índice estadístico de asociación temporal del reflujo y la tos llamado probabilidad asociada a los síntomas (PAS). En su estudio, solamente se encontró un resultado positivo de PAS en una pequeña proporción (5%) de los pacientes con tos crónica y tos causada por episodios de RGE<sup>36</sup>. Sin embargo, de acuerdo con la reciente investigación de Canning, es necesaria una señal de varios orígenes para desencadenar el reflejo de la tos<sup>15</sup> y así, en pacientes con tos por RGE, además de la sensibilización al reflujo en el esófago, es posible que puedan coexistir simultáneamente otros estímulos tusígenos, por lo que es necesario ampliar el estudio, como por ejemplo, analizando simultáneamente la inflamación de las vías respiratorias inferiores<sup>2,18,37</sup> o la inflamación de las vías respiratorias superiores<sup>38</sup>, investigaciones que podrían desarrollarse en el futuro.

Después de una infección de la vía aérea superior de origen viral que cursa con tos frecuente el paciente suele negar sufrir previamente cualquiera de los síntomas propios del RLF, por lo que la aparición simultánea del RLF y la TC después de una infección del tracto respiratorio superior sugiere la posibilidad de que la inflamación viral haya afectado también a las ramas del vago que inervan el esófago y sus esfínteres. En la laringe un estado de hipersensibilidad aguda probablemente sea secundaria a la lesión del nervio vago, pero cuando se ha desarrollado una hipersensibilidad crónica, por ejemplo, por inflamación debida a episodios de reflujos recurrentes, la consecuencia podría ser una regeneración anómala del nervio o



**Figura 3.** Tos crónica refractaria. Actualización de terapias.

alguna alteración en los núcleos de la tos del SNC. La idea de que los pacientes con TC de origen laríngeo en los que predominan las parestesias de laringe principalmente causadas por un estado de hipersensibilidad crónica podría justificar el éxito recientemente publicado sobre la rehabilitación de las vías respiratorias en pacientes con TC refractaria<sup>10-12</sup>. También hay trabajos que prueban que la tos asociada con el MPCV se puede atribuir a una disminución de la sensibilidad de los receptores ubicados en una mucosa laríngea edematosa. Es interesante comprobar que la disminución de la sensibilidad mecánica y el aumento de la quimiosensibilidad de la mucosa laríngea debidas a la irritación ácida procedente del tubo digestivo podría dar lugar a una acumulación de partículas o irritantes en la zona de la laringe, por lo que el reflejo de la tos crónica podría ser simplemente un mecanismo adaptativo para aclarar la laringe<sup>10</sup>. Cukier-Blaj et al. expusieron que la irritación de la laringe causada por el reflujo disminuye la sensibilidad laríngea, lo cual da lugar a una respuesta motora compensadora con hiperaducción de las cuerdas vocales durante la inspiración, con tos y disfonía<sup>39</sup>. Otra teoría propone que la irritación crónica de la laringe por RGE, con evidente síntoma de aclaramiento laríngeo, predispone a la laringe a ser más sensible a diversos estímulos externos, creándose un círculo vicioso<sup>21</sup>. Según esta hipótesis, después de la exposición inicial, muchos pacientes manifiestan haber desarrollado al cabo de un tiempo una «hipersensibilidad» a diversos factores desencadenantes como humo de tabaco, aire frío, ejercicio, perfume, jabones, otras fragancias y estrés emocional. Esta presentación clínica a menudo conduce a diagnósticos erróneos como el asma o la sensibilidad química múltiple. La cronicidad de los síntomas en esta enfermedad hace que muchas veces los pacientes sean tratados sin éxito de asma u otras comorbilidades antes del diagnóstico correcto. Hay pacientes con RLF y asma concomitantes pero existen otros en donde aparece la TC asociada a otros síntomas producidos por el RLF como pueden ser la sensación episódica de asfixia y la falta de aire, comenzando los síntomas respiratorios al mismo tiempo. En estos casos el RLF parece ser la causa o un factor decisivo de los problemas respiratorios. En conclusión, se necesitan más estudios para aclarar definitivamente la relación causal de la variedad de síntomas y los estímulos de diversos orígenes que pueden presentarse simultáneamente en un paciente con TC.

### La tos crónica como síndrome de hipersensibilidad

El síndrome de hipersensibilidad vinculado a la tos crónica (SHTC) se ha propuesto para identificar a un grupo de pacientes con tos crónica inexplicada (TCI) a los que no se les ha encontrado ninguna razón para justificar su TC utilizando el diagnóstico anatómico convencional pero que mantienen un notable aumento de la sensibilidad a la capsaicina, lo que sugiere una anomalía de los nervios sensoriales de la vía respiratoria. Los receptores sensoriales que median en la tos no se conocen completamente pero los receptores transitorios potenciales (TRP en inglés), de la familia de canales de iones, son fuertes candidatos y se ha demostrado que existe una mayor expresión de TRP-1 vaniloide en los nervios de la vía respiratoria de los pacientes con TCI<sup>40</sup>. Este hallazgo refuerza el concepto de SHTC con una base fisiopatológica incuestionable.

Los síntomas que generalmente se asocian al SHTC consisten en cosquilleo o sensación de irritación persistente que el paciente localiza en el pecho o en la garganta, voz ronca, disfonía o MPCV<sup>1</sup>. Una sensibilidad elevada al reflejo de la tos puede considerarse reversible o persistente en pacientes con SHTC y la tos generalmente es seca o mínimamente productiva. Sin embargo, la hipersensibilidad de los nervios de las vías respiratorias no puede limitarse solo a los relacionados con la tos, de forma que el aumento de la sensibilidad del reflejo del cierre laríngeo y la alta prevalencia

de la disfunción de las cuerdas vocales y de los trastornos de la voz en la TLC aumentan la posibilidad de que la TC sea una alteración generalizada de la inervación de la vía respiratoria<sup>6,38</sup>. Y si las sensaciones extrañas o parestesias en la laringe y la tráquea y la activación del arco reflejo de la tos tras estímulos de bajo nivel o incluso sin estímulos son los hallazgos característicos de una alteración neuropática sensorial como ya se señaló más arriba, la respuesta positiva a terapias neuromoduladoras, como la gabapentina o la amitriptilina demostradas recientemente, ha reforzado la consideración de la TC como una neuropatía sensorial<sup>41-44</sup> con origen donde existen más receptores de la tos, es decir, en la laringe. De ahí el término TLC. Otros estudiosos del tema de la TC como Morice argumentan que el SHTC es un concepto más universal para la TC porque abarcaría todos sus fenotipos, incluyendo la TLC, con el factor etiológico común del RGE.

Recientes investigaciones dan cuenta de la importancia de la TC refractaria con origen en la vía aérea superior. Hasta 2 terceras partes de los pacientes diagnosticados de TC son capaces de reconocer los estímulos que les provocan la tos<sup>45</sup>; sin embargo, las parestesias laríngeas, como parte del perfil de los síntomas de la TC, estaban presentes en el 94% de los pacientes con TC que es refractaria a tratamiento médico y cuyo diagnóstico se había basado en el protocolo de diagnóstico anatómico<sup>11</sup>. Por todo ello, creemos que si adicionamos las alteraciones sensoriales de la mucosa laríngea con la denominación de TLC bajo el paraguas del SHTC se cierra de forma más completa el círculo de la guía anatómica-diagnóstica de la TC y se afianza la TC como un concepto global de arco reflejo vagal anómalo con diversas fuentes de inicio.

### Tratamiento de la tos crónica cuando se relaciona con una neuropatía vagal

La mayoría de los pacientes con TC tienen rinosinusitis, inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, alergias o reflujo y responden de forma variable a las terapias específicas de estas enfermedades pero, sin embargo, a los que no responden al tratamiento empírico se les debería hacer una serie de pruebas intentando diagnosticar una TLC<sup>12</sup>. En un estudio reciente llevado a cabo por neumólogos sobre el seguimiento a largo plazo en pacientes con TC inexplicable encontraron que la tos se mantuvo en la mayoría de los pacientes, aunque se redujo de intensidad en más del 50% de los mismos<sup>31</sup>. La logopedia (rehabilitación vocal) podría ser un tratamiento útil para la TC refractaria y con resultados prolongados. Ryan demostró que la logopedia es una forma eficaz de tratamiento para la TC refractaria y que el mecanismo en el que se basa se debe a la disminución de la sensibilidad del arco reflejo de la tos con disminución de la urgencia de toser y un aumento del umbral de la tos<sup>46</sup>. Otro estudio realizado por Vertigan et al. demostró que la TC que persiste a pesar del tratamiento médico puede responder a la intervención logopédica con una tasa de éxitos del 88 frente al 14% en el grupo placebo<sup>11</sup>.

Lee cree que la TC puede ser un signo de neuropatía sensorial de la laringe y, por lo tanto, como sucede con el dolor neuropático, puede mejorar con los medicamentos neurolépticos<sup>28</sup>. Al realizar estudios abiertos con fármacos que actúan sobre los nervios periféricos y que se usan para tratar el dolor neuropático, como la amitriptilina y la gabapentina, se ha visto que reducen la severidad de la tos<sup>43,44</sup>. En la actualidad no está claro qué dosis de amitriptilina puede interferir en el reflejo de la tos. Sin embargo, en publicaciones recientes sobre el mecanismo neurológico del dolor se sugiere que la amitriptilina tiene un efecto rápido y de larga duración sobre el bloqueo del nervio que es superior al de un clásico anestésico local y podría deberse su eficacia a la capacidad de bloquear los receptores muscarínicos colinérgicos o receptores histaminérgicos H1 en lugar de hacerlo por el bloqueo de las fibras de

transmisión del dolor neuropático<sup>47</sup>. En el caso de un diagnóstico sincrónico de RLF en el paciente con TC se debe adicionar un tratamiento antiácido máximo consistente en duplicar la dosis de IBP (40 mg/12 h) y añadir una dosis nocturna de inhibidores H2 (ranitidina de 300 mg) para anular el exceso de secreción nocturna del ácido<sup>48</sup>. Este tratamiento debe prolongarse hasta que los síntomas, especialmente la TC, se resuelvan o estén bajo control y posteriormente se debe continuar por un período adicional de 3 meses<sup>49</sup>. En caso de objetivarse reflujo no ácido los fármacos GABA agonistas como el baclofen han demostrado eficacia por su función inhibitoria del número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior<sup>50</sup>. La funduplicación, como última alternativa en casos de reflujos no ácidos sin respuesta al tratamiento médico, puede ser oportuna en algunos pacientes con TC<sup>51,52</sup>.

En conclusión, los nuevos hallazgos sobre el reflejo de la tos y la interpretación de los síntomas que la acompañan apoyan la hipótesis de que la TC puede ser multifactorial en origen y que, dentro de la diversidad de los mismos, la localización laríngea como afectación crónica del nervio vago constituye ahora un nuevo enfoque diagnóstico y, por tanto, también en el manejo de estos pacientes, como son la introducción del tratamiento logopédico y del tratamiento con fármacos neuromoduladores, sobre todo en aquellos individuos cuya tos persista a pesar del tratamiento médico habitual. Por otro lado, teniendo en cuenta el hecho de que con frecuencia coinciden la TLC y el RLF, es recomendable ya desde el principio una pauta de tratamiento doble dirigido a ambas entidades. Todos estos objetivos del tratamiento pueden motivar que en un paciente dado se deban sumar los esfuerzos coordinados de neumólogos, otorrinolaringólogos, gastroenterólogos y logopedas para obtener un éxito total en el tratamiento de la TC.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Chung KF. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24:267-71.
- Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A, Molyneux I, Morice AH. Gastroesophageal reflux, eosinophilic airway inflammation and chronic cough. *Respirology.* 2011;16:994-9.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, American College of Chest Physician (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129 1 Suppl:1S-23S.
- Morice AH, Fontana GA, Sovijari AR, Pistolesi M, Chung KT, Widdicombe J, et al., ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J.* 2004;24:481-92.
- Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med.* 2007;101:345-8.
- Christopher KL, Morris MJ. Vocal cord dysfunction, paradoxical vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:43-66.
- Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest.* 2005;127:1710-3.
- Koufman JA, Block C. Differential diagnosis of paradoxical fold movement. *Am J Speech Lang Pathol.* 2008;17:327-34.
- Amin MR, Koufman JA. Vagal neuropathy after upper respiratory infections: a viral etiology? *Am J Otolaryngol.* 2001;22:251-6.
- Murry T, Branski RC, Yu K, Cukier-Blaj S, Duflo S, Aviv JE. Laryngeal sensory deficits in patients with chronic cough and paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope.* 2010;120:1576-81.
- Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax.* 2006;61:1065-9.
- Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice.* 2011;25:596-601.
- Rees CJ, Henderson AH, Belafsky PC. Postviral vagal neuropathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:247-52.
- Altman KW, Simpson CB, Amin MR, Abaza M, Balkissoon R, Casiano RR. Cough and paradoxical vocal fold motion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:501-11.
- Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:14-25.
- Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol.* 1998;114:5-15.
- Brooks SM. Perspective on the human cough reflex. *Cough.* 2011;7:10.
- Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, Heaney LG, McGarvey LP. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatics and cough patients with acid reflux. *Thorax.* 2007;62:491-5.
- Patterson N, Mainie I, Rafferty G, McGarvey L, Heaney L, Tutuian R, et al. Non-acid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:414-9.
- Pacheco A, Wagner C, Nieto R, García L, Jurkojc C, Gotera C, et al. Dimensión múltiple de la tos crónica. Un análisis de 270 casos. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:1-296 (Espec Cong).
- Morrison M, Rammage L, Emami AJ. The irritable larynx syndrome. *J Voice.* 1999;13:447-55.
- Bastian RW, Vaidya AM, Delsupehe KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:17-21.
- Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-esophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60:488-91.
- Powell DM, Karanfilov BI, Beechler KB, Treole K, Trudeau MD, Forrest LA. Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:29-34.
- Nieto R, Pacheco A, Wagner C, García L, Sánchez D, Jurkojc C, et al. La coexistencia de reflujo gastroesofágico y laringofaríngeo en tos crónica. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:1-296 (Espec Cong).
- Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:278-82.
- Morice AH. Review article: reflux and airway disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33 Suppl. 1:48-52.
- Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:253-7.
- Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999;116:279-84.
- Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1464-7.
- Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:708-15.
- Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
- Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptoms analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1956-63.
- Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1972-8.
- Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice.* 2009;23:498-504.
- Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:723-32.
- Sacco O, Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Moscato G, Pignatti P, et al. IL-8 and airway neutrophilia in children with gastroesophageal reflux and asthma-like symptoms. *Respir Med.* 2006;100:307-15.
- Plevkova J, Kollarik M, Brozmanova M, Revalló M, Varechova S, Tatar M. Modulation of experimentally-induced cough by stimulation of nasal mucosa in cats and guinea pigs. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;142:225-35.
- Cukier-Blaj S, Bewley A, Aviv JE, Murry T. Paradoxical vocal fold motion: a sensory motor laryngeal disorder. *Laryngoscope.* 2008;118:367-70.
- Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1276-80.
- Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, Thompson JP, Pavord ID. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest.* 2005;127:550-7.
- Cheshire Jr WP. Defining the role for gabapentine in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain.* 2002;3:137-42.
- Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1583-9.
- Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope.* 2006;116:2108-12.
- McGarvey L, McKeagney P, Polley L, MacMahon J, Costello RW. Are there clinical features of a sensitized cough reflex? *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:59-64.
- Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough.* 2010;6:5.
- Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:167-80.

48. Simpson CB. Management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;7:343-8.
49. Irwin RS. Management of chronic cough. En: George R, editor. *Pulmonary and Critical Care Update*, 9. Northbrook, IL: American College of Chest Physicians; 1994. p. 1-8.
50. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut.* 2003;52:464-70.
51. Allen CJ, Anvari M. Does laparoscopic fundoplication provide long-term control of gastroesophageal reflux related cough? *Surg Endosc.* 2004;18:633-7.
52. Faruqi S, Sedman P, Jackson W, Molyneux I, Morice AH. Fundoplication in chronic intractable cough. *Cough.* 2012;8:3.