

## Editorial

## La tos crónica refractaria en la encrucijada

### Refractory Chronic Cough at the Crossroads



La tos crónica o tos que se prolonga más de 8 semanas es un problema frecuente en la práctica médica que causa cerca del 10% de las consultas de Aparato Respiratorio<sup>1</sup>. Sin embargo, la resolución completa de la misma, aun aplicando el protocolo vigente desde hace más de 20 años, la tríada diagnóstica-anatómica, no logra resultados satisfactorios en un 40%<sup>2</sup> de casos, calificándose a ese tipo de tos como tos crónica refractaria (TCR), inexplicable o idiopática. La sintomatología típica es un cosquilleo o picor en garganta seguido de golpes de tos que duran segundos o minutos.

La dificultad del manejo de la TCR deriva de su complicado mecanismo, expuesto como un arco reflejo con un componente periférico y otro central complejo, sujeto parcialmente a control voluntario, estando presente una hipersensibilidad o exceso de respuesta tusígena con origen en uno o en ambos de los componentes; este es el denominado síndrome de la hipersensibilidad a la tos (SHT)<sup>3,4</sup>. La base neurobiológica del SHT es la disfunción de las vías neurológicas activadas a partir de los receptores TRPV1, TRPA1 y P2X3, lo que va a determinar la conversión de la tos, de un reflejo simplemente defensivo a un reflejo hipersensible<sup>5</sup>. Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto mediante estudios de RNM funcional que en los tosedores crónicos existe una disminución de los impulsos inhibitorios de los tejidos cerebrales hacia el centro de la tos<sup>6</sup>.

Como resultado de esa hipersensibilidad, el tosedor crónico se ve afecto de un aumento de la sensación de irritabilidad laríngea (parestias), de excesiva tos como respuesta a desencadenantes no tusígenos como hablar o reír (alotusia) o de respuestas desproporcionadas a desencadenantes tusígenos como humos u olores fuertes (hipertusia). Estos síntomas los refiere el paciente al área laríngea, por lo que especialistas australianos desarrollaron el concepto de síndrome de la hipersensibilidad laríngea como clave en el análisis de la TCR<sup>7</sup>. En la exploración laringoscópica la hipersensibilidad laríngea se observa como una aducción patológica de las cuerdas vocales como respuesta motora anómala, que se suma muy frecuentemente a la respuesta sensorial arriba citada en los pacientes con TCR. Por otra parte, la cronicidad de la afluencia de estímulos desde la periferia al centro de la tos situado en el bulbo raquídeo va a condicionar la aparición de hipersensibilidad central. El test de la capsicina que mide la hipersensibilidad a la tos en el laboratorio se ha mostrado útil en el seguimiento clínico del paciente con TCR, pero no es tan eficaz en el paciente con hipersensibilidad central predominante<sup>8</sup>.

Bajo las premisas arriba expuestas, los intentos para mejorar la frecuencia de la tos en la TCR se han centrado en disminuir tanto

la hipersensibilidad periférica como la central. Sin reparar en las causas, sino en el hecho neurobiológico alterado, el avance más esperanzador sobre los receptores sensoriales periféricos ha sido el tratamiento con los antagonistas de los receptores P2X3<sup>9</sup>. Sin embargo, el origen de la disfunción de esos receptores continúa siendo un problema irresuelto. No obstante, la dificultad práctica clínica más manifiesta cuando nos enfrentamos a un paciente con TCR deriva de la profundidad del estudio que se vaya a realizar. Dos ejemplos testigos de la necesidad de ampliación del análisis en un paciente con TCR son hoy motivo de amplios debates: 1) la verificación de la composición del material de reflujo gastroesofágico (RGE) que llega a la vía aérea superior, ya que puede ser líquido o gaseoso, ácido o no ácido, y el estudio más exhaustivo de la fisiología del reflujo donde la motilidad ineficaz del esófago puede jugar un papel decisivo en la tos crónica, pero es pocas veces analizada en profundidad<sup>10</sup>, y 2) la hipersensibilidad extratorácica, que algunos autores admiten como el hecho fundamental de la llamada tos neurogénica, donde el reflejo aductor de cuerdas vocales y su medida son claves para saber de su presencia y además, su disminución corre paralela al alivio de la TCR<sup>11</sup>. En el primer caso, la terapia antiácida con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas mantenida al menos 2 meses no siempre es eficaz, porque el reflujo puede estar más relacionado con problemas de la motilidad esofágica o con la presencia de pepsina en el tejido de cuerdas vocales<sup>12</sup>. En el segundo caso, la terapia que ha demostrado eficacia en la disfunción laríngea son los programas de rehabilitación neuromuscular laríngea que incide sobre los 2 componentes, sensorial y motor del área laríngea, además de añadir una educación consciente del paciente para tratar de inhibir la tos, esto es, interviniendo sobre la hipersensibilidad central<sup>11,13</sup>. Si a la terapia rehabilitadora se añade el tratamiento con los neuromoduladores como amitriptilina, gabapentina o pregabalina, existen ya estudios que han demostrado altos porcentajes de mejoría en la TCR<sup>14</sup>. No obstante, son evidentes 2 problemas en el manejo de la TCR a largo plazo con estos procedimientos: 1) la tolerancia a los neuromoduladores, los efectos secundarios frecuentes y la durabilidad del beneficio una vez cesados, y 2) la adherencia deficitaria a los ejercicios de rehabilitación laríngea.

Resumiendo, en la actualidad es decisivo un enfoque dual, periférico y central en el manejo del paciente con TCR, pero todavía desconocemos muchos aspectos de su complejidad en los 2 extremos y como se interrelacionan, por lo que el manejo de esta entidad se encuentra en un punto crucial. Futuras investigaciones deben

arrojar más luz sobre este problema dual de la TCR: 1) un avance en la fiabilidad de los test para desencadenantes periféricos como es el análisis del reflujo a vía aérea mediante el Peptest (RDBiomed, Cottingham, Reino Unido), un método que detecta la pepsina mediante anticuerpos monoclonales anti-pepsina humana, ya en saliva, ya en el lavado broncoalveolar<sup>15</sup>, 2) la potencial convergencia en un mismo individuo de inductores de la inflamación periférica del arco reflejo de la tos, como alérgenos, virus respiratorios y material del RGE, y 3) explorar más asiduamente la hipersensibilidad extratorácica.

Una aproximación para mejorar el estudio del paciente con TCR pasa necesariamente por la colaboración de otorrinolaringología, gastroenterología y neumología. Un ejemplo clarificador al respecto es el estudio de las repercusiones sobre el funcionamiento de la laringe como consecuencia del reflujo extratorácico, que se resumen en 2 aspectos: el movimiento paradójico de cuerdas vocales y la disminución de la sensibilidad mecánica laríngea. Ambos hechos pueden condicionar 2 tipos de síntomas: disnea aguda, predominantemente durante la inspiración, en consonancia con laringoespasmos, y la tos crónica desarrollándose como mecanismo de apertura de la glotis<sup>16</sup> y como respuesta a la aspiración. Por todo lo expuesto, un desafío clave para la investigación de la tos es la mejora de la comprensión de la fisiopatología del reflejo de la tos, tanto en sus vínculos periféricos, vía aérea superior, vía aérea inferior y tramo digestivo alto, como de sus conexiones con el sistema nervioso central, identificando nuevas dianas para la terapia medicamentosa. No obstante, esta dimensión del problema es un objetivo difícil de analizar *in vivo*, por lo que son precisos mejores modelos de la tos en animales que expresen los mecanismos de la tos humana.

## Bibliografía

1. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45:1479-81.
2. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest*. 2005;127:1710-3.
3. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl. 7:S699-707.
4. Pacheco A. Chronic cough: from a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. *Thorax*. 2014;69:881-3.
5. Chung KF. Advances in mechanisms and management of chronic cough: The Ninth London International Cough Symposium 2016. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:2-8.
6. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitization and dysfunctional inhibitory control. *Thorax*. 2016;71:323-9.
7. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ*. 2015;351:h5590.
8. Driessen AK, McGovern AE, Narula M, Yang SK, Keller JA, Farrell MJ, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:9-15.
9. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385:1198-205.
10. 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.
11. Murry T, Branski RC, Yu K, Cukier-Blaj S, Dufflo S, Aviv JE. Laryngeal sensory deficits in patients with chronic cough and paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope*. 2010;120:1576-81.
12. Johnston N, Dettmar PW, Ondrey FG, Nanchal R, Lee SH, Bock JM. Pepsin: biomarker, mediator, and therapeutic target for reflux and aspiration. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434:282-9.
13. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*. 2017;72:129-36.
14. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639-48.
15. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2015;64:373-80.
16. Pacheco A, Domingo C. Airway reflux: an emerging topic in respiratory medicine. *Lancet Respir Med*. 2018;6:810-2.

Adalberto Pacheco

Centro Médico Habana 17, Madrid, España

Correo electrónico: [doctorpachecogalvan@gmail.com](mailto:doctorpachecogalvan@gmail.com)