

# Estudio del paciente con tos crónica

A. Martínez Mesa, B. Gómez Rodríguez, E.F. Sánchez Álvarez, J.L. Velasco Garrido

## INTRODUCCIÓN

La tos es una reacción fisiológica del cuerpo con el fin de proteger la vía aérea, previniendo aspiraciones y facilitando la expulsión de secreciones. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser excesiva e incoercible produciendo un efecto deletéreo sobre su calidad de vida, llegando a ser causa de incontinencia urinaria, síncope tusígeno, depresión y provocar, en algunos casos, aislamiento social<sup>(1)</sup>.

La tos crónica se define como aquella tos que se prolonga durante más de 8 semanas sin que haya un estímulo conocido, aunque existen diferentes definiciones<sup>(1)</sup>. Es causa de un tercio de las visitas a atención primaria y está presente hasta en el 10% de la población. Más frecuente en mujeres y comenzando habitualmente entre la quinta y sexta década de la vida. La prevalencia de la tos crónica es mayor en Europa, Estados Unidos y Oceanía, siendo menor en Asia y África, aunque no haya una justificación demostrada para esta variabilidad geográfica se especula que está relacionada con los hábitos de vida y la contaminación ambiental<sup>(2)</sup>. Aumenta el gasto sanitario hasta en 236 euros anuales en pacientes sin otra comorbilidad, siendo este incremento mayor si el paciente presenta alguna enfermedad concomitante (asma, EPOC, rinitis...)<sup>(3)</sup>.

Aunque clásicamente esta condición se había asociado a una enfermedad subyacente (rinitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, tabaquismo...) en los últimos 15 años han surgido propuestas sobre

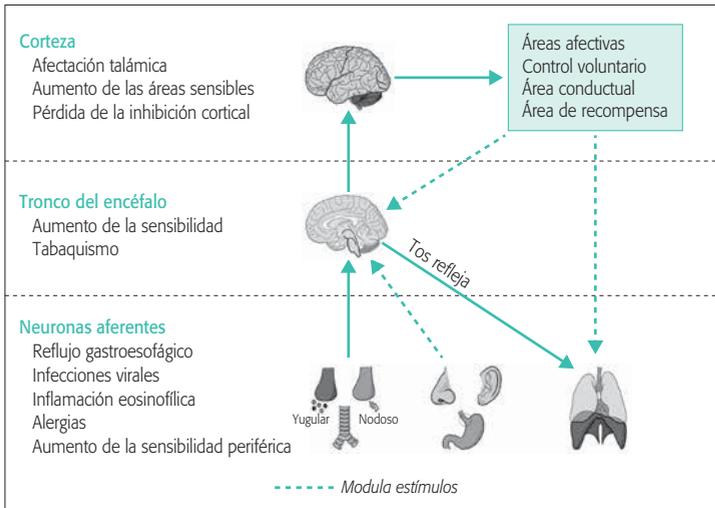
si trata de una entidad propia conocida como *síndrome de tos por hipersensibilidad*.

## MECANISMO DE LA TOS

La tos es un fenómeno que ocurre de forma refleja o voluntaria, pudiendo provocarse con la inhalación de diferentes sustancias (capsaicina). El reflejo de toser, como otros reflejos, requiere de un sistema de organización más simple que la voluntaria y está integrado a nivel del tronco del encéfalo. La tos voluntaria requiere de una organización neural más compleja, en la que interviene también la corteza. Las personas podemos toser a voluntad, suprimirla o controlar la intensidad de la mismas. De esta forma intervienen mecanismos de recompensa y mecanismo de localización del estímulo causante que van a modular la intensidad de la tos. Toda esta información es la que causa al paciente la necesidad urgente de toser o de realizar otros comportamientos que alivien la sensación de disconfort que sufre<sup>(4)</sup>.

La tos puede ocurrir de forma aislada o en grupos, racimos o accesos, siendo esta última forma más deletrea para la calidad de vida de los pacientes, estos últimos están definidos como toses continuadas con menos de dos segundos de pausa.

Toser supone de la coordinación entre diferentes grupos musculares que permitan generar un flujo de aire lo suficientemente alto como para limpiar la vía aérea. Comienza con la inspiración profunda debida a la contracción del diafragma con una duración apro-



**Figura 1.** Vías neurológicas de la tos crónica.

ximada de 500 ms, seguida de un cierre glótico y contracción de la musculatura espiratoria que genera un aumento de la presión subglótica y finalmente la apertura súbita de la glotis que produce un pico flujo alto, seguido de un flujo meseta espiratorio (plateau) de duración variable.

Existen variaciones de este mecanismo como:

- El **reflejo espiratorio**, definido como un cierre glótico con aumento de la presión subglótica apertura rápida, pero sin fase inspiratoria previa, por lo que los flujos generados y el volumen de aire serán menores.
- **Fenómenos de reacceleración**, en los que se cierra la glotis durante la fase de meseta para aumentar la diferencia de presión a ambos lados de la glotis y, tras la apertura incrementar nuevamente el flujo espiratorio.

El primer mecanismo parece estar diseñado para evitar aspiraciones y neumonías mientras que el segundo en la limpieza de secreciones acumuladas en la vía aérea. Tanto la forma de tos clásica como estas dos variaciones están aumentadas en los pacientes que presentan tos crónica<sup>(5)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

### Vías aferentes

La sensibilidad de nuestra vía respiratoria esta recogida principalmente por el nervio vago. Las fibras que recogen esta sensibilidad pueden diferenciarse

en dos tipos, fibras tipo C, que son de conducción lenta, no mielinizadas y de distribución proximal y distal, y fibras del tipo Aδ de conducción rápida, mielinizadas y de predominio en regiones proximales<sup>(4,6,7)</sup>. De igual manera tenemos dos tipos de receptores diferentes a lo largo de nuestra vía aérea, aquellos sensibles a químicos y dolor, con receptores de tipo TRPV1 (sensible a capsaicina) y los mecanorreceptores. Estas vías aferentes llegarán a los ganglios yugular (quimiorreceptores y nociceptores) y nodoso (mecanorreceptores) y llegarán al tronco del encéfalo paratrigeminal y núcleo del tracto solitario respectivamente<sup>(7)</sup>. En el tronco este reflejo es modulado por información que llega a través del vago desde otras localizaciones (nariz, cardias y conducto auditivo externo), un ejemplo de esto es el reflejo de Arnold. Finalmente, algunas fibras continuaran su ascenso hacia regiones corticales y subcorticales, haciéndonos conscientes de la irritación y permitiéndonos modular la respuesta motora<sup>(4,7)</sup>.

### Neuropatía como base de la tos crónica

Este complejo sistema neural puede verse afectado a varios niveles y de diversas maneras.

Se ha observado que hasta un 25% de los pacientes presentan un perfil de inflamación T2 similar al que puede ocurrir en pacientes con asma, lo que hace pensar en una posible bronquitis eosinofílica. De la misma manera, el reflujo gastroesofágico no ácido también es una comorbilidad observada en algunos de estos

pacientes. Las infecciones víricas producen un aumento de los neuropéptidos a nivel del lavado broncoalveolar que se asocia con una mayor excitabilidad de las neuronas aferentes. También se ha observado un aumento de los receptores TRPV1 motivado por los diferentes estímulos nocivos descritos anteriormente. El consumo de nicotina produce un aumento de excitabilidad a nivel del tronco del encéfalo, que conlleva una pérdida de control sobre el reflejo de la tos<sup>(4,6,7)</sup>.

El síndrome de hipersensibilidad a la tos surge por una actividad neural alterada en alguno de los puntos expresados anteriormente. La aproximación a este enfoque se hace partiendo de los estudios sobre el dolor y su fisiología y regulación. De esta forma, aparecería el concepto de *alotusia* similar al de alodinia, en el que estímulos inocuos dispararían los mecanismos de la tos. La hiperalgesia, percepción aumentada del dolor, tendría su equivalente en la *hipertusia*, respuesta tusígena exagerada ante estímulos nocivos<sup>(4)</sup>.

## ETIOLOGÍA

El tabaquismo es la principal causa remediable de tos crónica en el adulto<sup>(1)</sup>. En no fumadores de todas las edades, las principales causas de consulta médica por tos crónica son: síndrome de goteo posnasal o síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (8-87%), asma (20-33%) y reflujo gastroesofágico (RGE) (10-21%). Otras causas son: bronquitis eosinofílica (13%), fármacos (IECA y otros), EPOC, bronquiectasias (4%), carcinoma broncogénico, enfermedades pulmonares intersticiales difusas, tuberculosis, tos posinfecciosa y tos psicógena<sup>(8)</sup>. En los casos de tos crónica de causa-efecto, cada vez hay más evidencia en considerar, como la etiología más importante, los trastornos sensoriales del nervio vago que dan lugar a la tos laríngea crónica<sup>(9)</sup>. Desde el año 2020 hay que añadir la tos asociada a la infección por COVID-19.

Varias series publicadas donde se indaga en la etiología de la tos crónica muestran que la presencia de una sola causa varía entre el 38,5 al 73% de los casos, mientras que del 23 al 61,5%<sup>(9)</sup> de los pacientes existen dos o más enfermedades asociadas y hasta en un 42% el origen será inexplicable.

Otras causas menos frecuentes de tos crónica se detallan en la tabla 1. En los niños, la causa más frecuente es el asma incluso por delante del goteo nasal posterior.

**TABLA 1.** Causas poco comunes de tos crónica. Archivos de Bronconeumología 2002. Normativa SEPAR. Tos crónica.

1.	Infección pulmonar oculta
2.	Enfermedades inmunológicas: arteritis de la temporal, síndrome seco
3.	Insuficiencia cardíaca izquierda
4.	Masa o cuerpo extraño inhalado
5.	"Bronquitis" por exposición tóxica laboral
6.	Poliposis nasal. Rinolitos
7.	Otras alteraciones del conducto auditivo externo, la faringe, la laringe, el diafragma, la pleura, el pericardio, el esófago o el estómago
8.	Neuralgia occipital
9.	Traqueobroncomalacia
10.	Enfermedades mediastínicas: linfoma de Hodgkin Obstrucción de la vía aérea superior: tumores traqueales, laríngeos, tiroideos, malformaciones vasculares
11.	Enfermedades del sistema nervioso central
12.	Miopatías
13.	Síndrome de Gilles de la Tourette

## Tos tras infección por COVID-19

La tos es uno de los síntomas más comunes asociados con una infección viral aguda del tracto respiratorio superior. Se han planteado diversos mecanismos por los que estas infecciones favorecerían este síntoma y su continuidad en el tiempo. Uno de los más destacados consistiría en que la inflamación de las células del epitelio respiratorio aumentaría la producción de mediadores inflamatorios que a su vez provocarían el aumento de los neuropéptidos y disminución del umbral de activación de las terminaciones nerviosas de los nervios parasimpáticos. Lo que favorecería la sensibilidad de la vía respiratoria a la irritación mucosa y broncoconstricción refleja.

En el caso concreto de la infección por COVID-19 la tos seca es uno de los síntomas iniciales más comunes, presentándose en aproximadamente el 60-70% de los pacientes sintomáticos. En cuanto a las series publicadas sobre tos crónica encontramos una importante variabilidad en los pacientes que mantienen este síntoma más allá de las 8 semanas variando entre el 0,01%<sup>(8)</sup> y el 42,6%<sup>(1)</sup>.

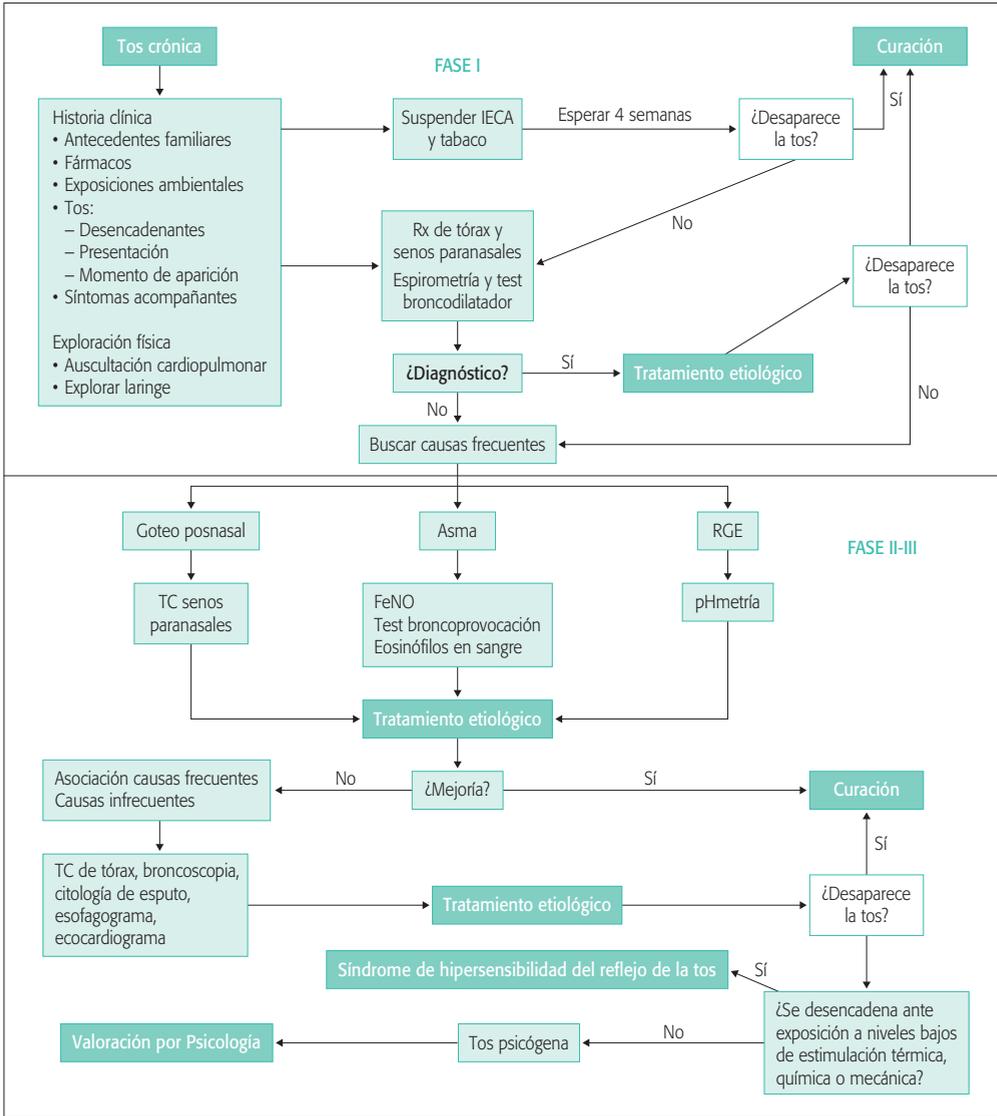


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica.

Sin embargo, aún falta información sobre la persistencia de la tos tras infección por COVID-19 más allá de los 4 meses, así como de los mecanismos por los que las neuronas vagales son activadas y sensibilizadas por el virus<sup>(10)</sup>.

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

La tos es una entidad clínica compleja, que requiere de una valoración completa de todas las posibles causas subyacentes para su control.

El diagnóstico será definitivo cuando se suprima la tos con un tratamiento específico. Numerosos estudios han demostrado que características como la frecuencia, intensidad, temporalidad o la expectoración, no guardan relación con la causa de la tos.

Para abordar el diagnóstico nos basaremos en el protocolo propuesto en la guía de la ERS para el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en niños y adultos y tomaremos de referencia también la guía de práctica clínica previa<sup>(1)</sup>.

## FASE I: Diagnóstico de causas frecuentes con exploración

### Anamnesis

Base fundamental para poder llegar a un diagnóstico. Debemos revisar antecedentes, exposiciones, forma y momento de presentación de la tos y otros síntomas acompañantes.

- Antecedentes familiares y personales: EPOC, asma, alergias, atopia, infecciones respiratorias, contactos o infecciones por TBC, enfermedades cardiovasculares.
- Exposiciones laborales: pintores, mecánicos, mineros, trabajadores textiles...
- Exposición activa o pasiva al tabaco.
- Tratamiento farmacológico habitual: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) producen tos secas incluso semanas tras su inicio, los beta-bloqueantes pueden producir tos, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial. Otros fármacos que pueden ocasionar tos son: nitrofurantoína, colirios, gotas nasales, etc.
- Desencadenantes de la tos: ejercicio, sueño, aire frío, llanto, risa, exposición al humo...

Tanto la forma como la presentación de la tos nos pueden orientar a diferentes patologías:

- Forma de presentación:
  - Súbita: cuerpo extraño.
  - Productiva: proceso inflamatorio, infeccioso o carcinoma broncogénico, RGE, asma.
  - Seca: faringotraqueítis viral, IECA, sinusitis, neoplasia broncopulmonar.
  - Persistente: asma, bronquitis crónica, bronquitis eosinofílica.
  - Recurrente: infección tracto respiratorio superior recurrente.
  - Paroxística: tos ferina, cuerpo extraño.
  - Hemoptoica: bronquitis crónica, tuberculosis, carcinoma broncogénico, fibrosis quística, bronquiectasias, hemosiderosis pulmonar, vasculitis.
- Momento de aparición:
  - Predominio nocturno: sinopatía, asma, RGE o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hiperreactividad de la vía aérea.
  - Desaparición nocturna: tos psicógena o EPOC.
  - Predominio matutino: goteo posnasal y bronquitis crónica.

- Diurna y nocturna: considerar IECA.
- Estacional: asma y alergia respiratoria.
- Posprandial: RGE o fístulas.
- Síntomas acompañantes:
  - Síndrome de goteo posnasal: actualmente prefiere denominarse síndrome de la tos de las vías respiratorias superiores, dado que no queda claro si se produce por irrigación directa del goteo nasal o por la inflamación de los receptores de la vía aérea superior, en cualquier caso, el paciente refiere sensación de molestia que desciende a la garganta y se acompaña de tos, secreciones mucopurulentas, rinorrea y congestión nasal. Es debido a rinitis alérgica o no, vasomotora, sinusitis y faringitis aguda.
  - Asma: episodios nocturnos o desencadenados por el ejercicio, apareciendo tos, disnea y sibilancias.
  - RGE: dolor retroesternal, pirosis, regurgitación, molestias abdominales o sabor amargo de boca, aunque la tos puede ser el único síntoma.
  - Tos posinfecciosa: antecedentes de infección respiratoria en los dos meses previos. Presentan una tos transitoria y autolimitada.
  - ICC: si presenta disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas.
  - Bronquitis crónica: tos y expectoración tres meses al año durante al menos dos años consecutivos.
  - Bronquiectasias: tos y expectoración mucopurulenta abundante.
  - Aspiración: si coincide el inicio con la toma de alimentos.
  - Tos psicógena: recientemente llamada "síndrome de tos somática" es un diagnóstico de exclusión. Es más frecuente en adolescentes y en individuos que presentan problemas emocionales o de estrés.
  - Otras patologías que pueden causar tos, como TBC, tumores..., presentan otros síntomas que nos orientan a esa enfermedad.

En los últimos años se ha planteado que la tos crónica puede ser secundaria a una hipersensibilidad del reflejo de la tos, encontrándose un perfil de pacientes que presenta un reflejo tusígeno exagerado ante la exposición a niveles bajos de estimulación térmica, química o mecánica<sup>(1)</sup>.

### Exploración física

Se debe realizar una exploración física incluyendo: auscultación cardiopulmonar y exploración de faringe. De estar disponible también se recomienda rinoscopia.

### Pruebas complementarias

Se recomienda que en la evaluación inicial de los pacientes con tos crónica se incluya una radiografía posteroanterior y lateral de tórax y unas pruebas de función pulmonar consistentes en espirometría con prueba broncodilatadora. No se recomienda realización de TC de tórax de rutina a los pacientes con exploración y radiografía de tórax normal.

### Manejo inicial

Con los datos obtenidos en la anamnesis, exploración física inicial podemos detectar diferentes factores de riesgo sobre los que incidir: si el paciente es fumador se recomendará el abandono del hábito tabáquico, si está recibiendo tratamiento con IECA se recomendará sustituir por otro tratamiento como los antagonistas de la angiotensina II que no afectan al reflejo de la tos.

Si no llegamos a un diagnóstico y persiste la tos a pesar de iniciado el tratamiento, deberíamos derivar al individuo a un centro especializado y pasar a la fase II del diagnóstico.

### FASE II: Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones especiales

En esta segunda fase nos centraremos en las causas más prevalentes de tos crónica: el síndrome de goteo posnasal o síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, asma y reflujo gastroesofágico (RGE).

- Síndrome de goteo posnasal o síndrome de tos de las vías respiratorias superiores: será necesario la valoración del especialista ORL con la realización de rinoscopia para valorar la inflamación de la vía aérea superior y en caso de duda acerca de la existencia de una sinusitis silente, deberá realizarse una TC craneal para estudio de senos paranasales.
- Asma bronquial: se debe disponer de una espirometría con test broncodilatador. En caso de negatividad de la misma la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es un buen marcador sustituto de la inflamación eosinofílica en la vía respiratoria, ya que el recuento de eosinófilos mediante esputo inducido no está disponible de

forma rutinaria, aunque se trata de un indicador más preciso. También se podría plantear la realización de un test de provocación bronquial.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):  
Tras estas pruebas podremos obtener una causa sobre la que realizar un tratamiento específico. Se establece que para considerar un tratamiento fracasado deben transcurrir entre 1-3 meses según sea la enfermedad causante de la tos. En caso de ausencia de respuesta debemos plantear la asociación de varias causas debiendo instaurar tratamiento para todas ellas para lograr el control sintomático. Si persiste la ausencia de mejoría debemos plantear otras causas menos frecuentes.

### FASE III: Diagnóstico de causas infrecuentes

Para llegar al diagnóstico de una causa infrecuente se deberían realizar:

- TC torácica y fibrobroncoscopia. Para descartar otras patologías implicadas con menos frecuencia (tumores de la vía aérea superior, cuerpo extraño, afectación del mediastino, malformaciones broncovasculares...).
- Ecocardiografía y videofluoroscopia para descartar cardiopatías o trastornos de la deglución silentes asociadas a enfermedades neuromusculares. Si tras estas pruebas no disponemos de un diagnóstico, debemos considerar la tos como psicógena. El diagnóstico definitivo de la causa de tos se establecerá cuando su tratamiento la haga desaparecer o mejorar de forma importante<sup>(1)</sup>. Antes de catalogar una tos como idiopática deben tenerse en cuenta los 8 puntos recogidos en la tabla 2.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento específico

- **Síndrome de las vías respiratorias superiores** (anteriormente conocido como síndrome de goteo posterior o posnasal): comprende varias etiologías que incluyen la rinitis alérgica, no alérgica y vasomotora, nasofaringitis aguda y sinusitis. No hay un criterio definitivo para el diagnóstico, de modo que una respuesta terapéutica favorable confirma el diagnóstico. Se debe evitar la exposición al agente causal sospechoso. Los glucocorticoides intranasales son la

**TABLA 2.** Causas de tos inexplicables del adulto. Normativa SEPAR. Tos crónica 2015.

- El médico no sigue los tratamientos recomendados en las guías prácticas acreditadas
- El paciente no sigue las recomendaciones del tratamiento
- El desarrollo de serias comorbilidades que obliga a los pacientes a abandonar las exploraciones o no seguir los planes de tratamiento
- El diagnóstico es correcto, pero la tos es refractaria al tratamiento prescrito
- Una combinación de las tres anteriores
- No hay una explicación al paciente sobre su participación activa en el control de la tos
- La tos es verdaderamente refractaria

terapia más efectiva para los síntomas de la rinitis alérgica pudiendo tardar semanas en tener efecto. Además, son efectivos para varios tipos de rinitis no alérgica, incluida la rinitis no alérgica con eosinofilia y la rinitis vasomotora.

Las terapias adicionales incluyen antihistamínicos orales y nasales asociado, si es necesario, a vasoconstrictores durante una semana; y en casos más severos, antagonistas de los receptores de leucotrienos orales si no hay respuesta a lo previo<sup>(12)</sup>.

- **Reflujo gastroesofágico (RGE):** el tratamiento se basa en varios pilares:
  - Cambios en el estilo de vida: pérdida de peso, reducción en ingesta de grasas, elevación de la cabecera de la cama, evitar circunstancias favorables, como la ingesta de cafeína, tabaco, alcohol y algunos fármacos, evitar las comidas durante dos o tres horas antes de acostarse (excepto los medicamentos).
  - Fármacos antisecretores: se utilizan los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol 40 mg/24 h, aumentando a dosis de 60-80 mg/24 h si la respuesta inicial no es buena). Se ha demostrado que los IBP son más eficaces que los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub><sup>(21)</sup>.
  - Terapia procinética como la metoclopramida puede ser beneficiosa en pacientes con reflujo no ácido o puede aumentar la eficacia de la terapia de supresión de ácido en la tos debido al reflujo ácido.
  - Cirugía antirreflujo: se indica cuando no es posible controlar el RGE mediante IBP, especialmente si predomina la regurgitación y son

pacientes jóvenes. Se reserva la funduplicatura de Nissen laparoscópica o abierta para pacientes con tos crónica que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico o laringofaríngeo objetivamente documentada que es refractaria a las medidas médicas<sup>(1)</sup>.

- **Asma:** la confirmación requiere una respuesta beneficiosa al tratamiento del asma. La terapia sigue los mismos principios generales que la terapia estándar para el asma. Los pilares terapéuticos son el uso regular de glucocorticoides inhalados asociados a broncodilatadores beta 2 agonistas inhalados según sea necesario.

En casos de gran incapacidad por la tos, se puede administrar una pauta corta (de una a dos semanas) de esteroide oral (prednisona) y una vez conseguida la mejora de la clínica, se suspende y se continúa la terapia de mantenimiento con esteroides inhalados.

- **Asociada a IECAS:** los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) producen tos en el 3-20% de los pacientes. La tos aparece a la semana de iniciar el tratamiento, pero puede durar hasta meses tras la suspensión. El tratamiento de elección es sustituir el IECA por un ARA II; aunque existe tratamiento específico: teofilina, cromoglicato o antagonista del tromboxano.
- **Bronquitis eosinofílica no asmática:** el uso de esteroides inhalados, prednisona o equivalentes a 1 mg/kg/día y fármacos antagonistas de los leucotrienos como el montelukast, pueden ser efectivos para reducir las manifestaciones de la tos. Cuando se identifica un agente externo causante, se debe evitar una mayor exposición. En raras ocasiones, se necesitan glucocorticoides orales para los síntomas refractarios.
- **EPOC:** el abandono del tabaco y la evitación de irritantes ambientales hace que la tos se alivie o desaparezca. Suele ocurrir, en la mayor parte de los casos, en el primer mes tras el diagnóstico. No existe evidencia que permita recomendar el uso de esteroides para el control de la tos. El uso de antibióticos solo está indicado en casos de agudización bacteriana.
- **Posinfecciosa:** suele ser autolimitada, resolviéndose casi siempre en pocas semanas. Se ha de realizar el tratamiento específico del agente etiológico que esté produciendo la infección.

- **Psicógena:** la sugestión y el tratamiento psiquiátrico la mejoran.

### Tratamiento no específico

Debe reservarse para aquellos pacientes que no responden o responden de manera inadecuada a intervenciones y tratamientos específicos. Es un pequeño porcentaje que se denomina "tos crónica inexplicable", "tos idiopática crónica" o "síndrome de hipersensibilidad a la tos"<sup>(12)</sup>.

### Agentes antitusivos de acción central

- *Dextrometorfano:* debido a su mejor perfil de efectos secundarios. Si eso no es efectivo, entonces se continúa con codeína (comenzando con 30 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario y aumentando a 60 mg, si la dosis más baja es insuficiente<sup>(13)</sup>).
- *Opiáceos:* como la morfina de acción prolongada (5 mg/12 h o 10 mg/12 h en caso de no respuesta), con riesgo de adicción y otros efectos adversos relacionados con los narcóticos. Se recomienda su uso cuando el resto de opciones terapéuticas no logran resultados, con seguimiento estrecho<sup>(14)</sup>.
- *Gabapentina:* análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA) que se une a los canales de calcio dependientes de voltaje e inhibe la liberación de neurotransmisores. Ha demostrado ser eficaz reduciendo la tos de forma objetiva y subjetiva. Los efectos secundarios más comunes fueron los síntomas del SNC (p. ej., fatiga, somnolencia y mareos). Se inicia a dosis bajas (300 mg una vez al día) con aumentos graduales hasta el alivio de la tos, aparición de efectos adversos o hasta una dosis máxima de 1.800 mg al día en dos dosis divididas. No está aprobado para su uso en la tos crónica, aunque se recomienda como terapia empírica para la tos crónica inexplicable en las pautas del *American College of Chest Physicians (ACCP)*<sup>(12)</sup>.
- *Pregabalina:* similar mecanismo de acción que la gabapentina. Se inicia con una dosis baja y se aumenta gradualmente durante una semana a 300 mg/día para minimizar efectos adversos (sedación, mareo). No está aprobada aún para su uso en la tos crónica<sup>(15)</sup>.
- *Antidepresivos tricíclicos:* como la amitriptilina y la nortriptilina. Tiene efectos beneficiosos a los

2 meses del tratamiento en calidad de vida por reducción de la frecuencia de la tos, con persistencia de dicha mejora a los 2-3 años del inicio del tratamiento; sin embargo, debido a los efectos adversos, la mayor parte de los estudios demuestran un abandono del tratamiento.

### Agentes antitusivos de acción periférica

- *Benzonatato:* es un agente utilizado de forma tradicional para el tratamiento sintomático de la tos crónica, pero con eficacia limitada e importantes efectos adversos que incluyen sedación, riesgo de abuso o sobredosis.
- *Talidomida:* se ha evaluado como agente antitusivo para pacientes con tos debida a fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se desconoce el mecanismo por el cual suprime la tos en FPI, pero se especula que se debe a sus propiedades antiinflamatorias y antifibróticas con inhibición de las fibras nerviosas sensoriales pulmonares. Se necesitan estudios adicionales antes de su implementación generalizada para la tos crónica debido a su perfil de efectos adversos graves, incluida la teratogenicidad.
- *Bromuro de ipratropio:* la dosis habitual es de 2 inhalaciones por inhalador dosificador, cuatro veces al día; con reducción significativa de la frecuencia de la tos y buen perfil de seguridad<sup>(1,12)</sup>.

### Intervenciones no farmacológicas:

Se han probado modalidades como terapia de educación del habla, ejercicios de respiración, técnicas de supresión de la tos y asesoramiento al paciente en el tratamiento de la tos crónica con una mejora en la gravedad y la frecuencia de la tos y por tanto en la calidad de vida.

La combinación de terapia del habla junto a pregabalina ha aportado efectos beneficiosos en la tos crónica refractaria, con efectos beneficiosos que persisten hasta 4 semanas tras la suspensión de la pregabalina. Estos resultados parecen estar en relación con el concepto de hiperreactividad sensorial como mecanismo de la tos crónica refractaria<sup>(15)</sup>.

### Futuros tratamientos

Existen varios estudios preclínicos basados en el desarrollo de terapias dirigidas con diferentes sitios de acción que permiten bloquear las vías asociadas

con la respuesta patológica de la tos, entre los que se encuentran<sup>(16)</sup>.

- *Antagonistas de los receptores de los canales de potencial receptor transitorio (TRP)*, entre los que destacan los antagonistas del receptor TRPV1 y los agonistas del receptor TRPM8 (mentol), estando ambos aún en fase de investigación. El mentol reduce la sensibilidad a la tos con reducción significativa de la frecuencia de la tos; sin embargo, no se han publicado los resultados del estudio aún.
- *Capsaicina*: su ingesta oral regular como terapia de desensibilización inducida mejora los síntomas de la tos con una absorción sistémica mínima de la capsaicina intacta.
- *Antagonistas P2X3* (gefapixant): es un antagonista de P2X3 con selectividad moderada por el receptor P2X3. Consigue disminuir significativamente la tos diurna con efectos adversos mal tolerados que mejorar al ajustar la dosis.

Existen numerosas líneas de investigación con varias dianas moleculares sobre la base de las funciones potenciales en la fisiopatología subyacente de la tos crónica refractaria e inexplicable con resultados prometedores para algunos tratamientos farmacológicos investigados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020; 55(1): 1901136.
2. Song W-J, Chang Y-S, Faruqi S, Kim J-Y, Kang M-G, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015; 45(5): 1479-81.
3. Hull JH, Langerman H, Ul-Haq Z, Kamalati T, Lucas A, Levy ML. Burden and impact of chronic cough in UK primary care: a dataset analysis. *BMJ Open*. 2021; 11(12): e054832.
4. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(5): 414-22.
5. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, Irwin RS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. *Chest*. 2021; 159(1): 282-93.
6. Canning BJ. Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011; 24(3): 295-9.
7. Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: Clinical implications. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019; 55: 62-6.
8. Berkin KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J*. 1989; 2(3): 198-201.
9. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A Pathogenic Triad in Chronic Cough. *Chest*. 1999; 116(2): 279-84.
10. Song W-J, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(5): 533-44.
11. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic Cough: The Spectrum and Frequency of Causes, Key Components of the Diagnostic Evaluation, and Outcome of Specific Therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141(3): 640-7.
12. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough. *Chest*. 2016; 149(1): 27-44.
13. Dicipinigitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev*. 2014; 66(2): 468-512.
14. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate Therapy in Chronic Cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(4): 312-5.
15. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough. *Chest*. 2016; 149(3): 639-48.
16. Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and Rationale for Targeted Therapies in Refractory and Unexplained Chronic Cough. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 109(3): 619-36.