

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA TOS CRÓNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Definiciones

La tos es un mecanismo protector de la vía aérea que ayuda en la eliminación de secreciones bronquiales, sustancias nocivas, cuerpos extraños y partículas irritantes. Su duración e intensidad habitualmente será proporcional a la injuria, pudiendo durar de algunos segundos (en caso de aspiración cuerpo extraño) hasta meses o años (Bronquitis crónica). La activación persistente y descontrolada de este reflejo protector, es indicador de enfermedad pulmonar o extrapulmonar y en estos casos puede interrumpir las actividades de la vida diaria e incluso tornarse dañina, siendo deseable su modulación farmacológica. Siempre será recomendable precisar la o las causas que determinan la persistencia de la tos, ya que esto facilitará su manejo.

Como definición de consenso, la *American College of Chest Physicians* (ACCP) define la Tos Crónica como toda aquella que tiene una duración mayor a 8 semanas. La importancia de definir este límite temporal radica en diferenciar esta entidad de aquellas derivadas por infecciones virales agudas autolimitadas que suele durar menos de dos meses. Posterior a este periodo de tiempo es fundamental determinar la o las causas determinantes de la tos para guiar la terapia y descartar los posibles diagnósticos que se relacionan con mayor gravedad. Es importante considerar que algunas patologías frecuentes pueden tener presentaciones inhabituales u oligosintomáticas caracterizadas exclusivamente por la tos; un claro ejemplo de esto podemos verlo en el reflujo faringolaríngeo o en la tos como manifestación de asma bronquial.

De la misma manera, ACCP define la Tos Crónica no Explicada (*Unexplained Chronic Cough*) como aquella condición en donde no se pudo establecer la causa después de un adecuado estudio diagnóstico y pruebas terapéuticas supervisadas. El término además engloba a la Tos Crónica Refractaria, en donde el síntoma persiste pese a un tratamiento adecuado dirigido hacia la etiología conocida¹. Esta condición sugiere una alteración del control neurológico central y periférico del reflejo de la tos, caracterizado por disminución en el umbral para ser desencadenada (*alotusia*) o el aumento de su intensidad en respuesta

frente a un estímulo determinado (*hipertusia*). Esta aproximación abre las posibilidades de tratamiento a nuevas alternativas terapéuticas que consisten en la neuromodulación farmacológica o cognitiva.

Epidemiología

La prevalencia de Tos Crónica a nivel mundial, analizada por medio de meta-análisis, es aproximadamente un 9,6%, siendo mayor en Oceanía-Europa (15%), y menor en Asia-Africa (3%). Sin embargo, es necesario considerar que en los últimos años han existido diversas definiciones para el concepto de Tos Crónica, y mucho de los estudios no han realizado una caracterización suficiente de las poblaciones estudiadas. Se postula que las diferencias regionales representan una exposición distinta en términos de urbanización y tabaquismo. La Tos Crónica es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de atención ambulatoria. Solo en Estados Unidos representa 30.000.000 de consultas anuales, lo que constituye aproximadamente un 30% de las evaluaciones ambulatorias².

Fisiopatología

La tos, como mecanismo protector, puede ser desencadenada de forma voluntaria, pero habitualmente representa un complejo arco reflejo determinado por receptores, un centro de integración y mecanismos efectores. Los receptores neuronales se encuentran distribuidos de forma difusa (laringe, árbol bronquial, membrana timpánica, meato auditivo externo, pericardio, esófago, diafragma y cavidad gástrica), determinan fibras aferentes del nervio vago (por medio del nervio laríngeo superior y laríngeo recurrente) y se clasifican en dos tipos: Nociceptores y Mecanorreceptores.

Los *mecanorreceptores* o fibras A delta mielinizadas (alta velocidad) al ser activados por estímulos táctiles o químicos (humo de cigarrillo, vapor, ácidos, soluciones hipertónicas) generan descargas rápidas irregulares que desencadenan la tos. Los *nociceptores* o fibras C amielinizadas (baja velocidad) se caracterizan por su respuesta a estímulos inflamatorios (bradiquininas, prostaglandinas, leucotrienos) así como a estímulos irritantes (calor, capsaicina, nicotina). Su sobreactivación se ha relacionado con alteración de canales iónicos

asociados a los receptores como es el caso de TRP (*transient receptor potential*) y P2RX3 (*purinergic receptor X3*). Particular énfasis ha tomado la investigación de este último, al demostrar en estudios preclínicos que su antagonista (AF-219) puede reducir la frecuencia de la tos crónica en un 75%³.

La integración de estímulos ocurre en el bulbo raquídeo, a nivel del núcleo del tracto solitario, y sus eferencias viajan por motoneuronas que activan a los músculos respiratorios, la laringe y el árbol bronquial. A nivel central, la estimulación repetida determinará fenómenos de plasticidad neuronal que generarán cambios en la sensibilidad e intensidad del reflejo tusígeno. La respuesta motora se resume en una maniobra inspiratoria seguida por una espiración brusca contra la glotis cerrada con posterior apertura y eliminación de flujo de aire acompañado de sonido característico de la tos⁴.

Tos como forma única de presentación de una enfermedad frecuente

Por lo general la evaluación sistemática de las características de la tos y de otros síntomas acompañantes permitirá sospechar y posteriormente identificar la patología subyacente. Tal es el caso de la tos productiva predominantemente matinal asociado a disnea lentamente progresiva del paciente fumador con bronquitis crónica, o la tos seca irritativa asociada a disnea, opresión torácica y sibilancias con la exposición a irritantes ambientales en el paciente asmático. Sin embargo, en determinadas ocasiones el único síntoma evidente para el paciente será la tos crónica. Esto puede deberse a que la intensidad de la tos opaque otras molestias o que el paciente no las encuentre relevantes al no percibir una asociación directa. Será la labor del clínico realizar una historia clínica sistemática, intentando caracterizar la tos y encontrar los síntomas acompañantes que permitan establecer un diagnóstico o la asociación de varios de ellos⁵.

Causas de tos crónica

Bronquitis crónica

Esta condición se define como la presencia de tos asociada a expectoración la mayor parte de los días, al menos durante un periodo de tres meses por dos o más años

consecutivos. La gran mayoría de estos pacientes son fumadores o presentan exposición crónica a partículas inhaladas (tabaquismo pasivo, combustión de biomasa, exposición laboral). Dado la alta prevalencia del hábito tabáquico a nivel mundial, esta es una de las causas más frecuentes de tos crónica, sin embargo representa un porcentaje muy pequeño de las consultas por este síntoma debido a que el paciente lo interpreta como una condición normal. La historia clínica y la búsqueda de exposición activa en todo paciente que consulta por tos crónica es fundamental, ya que incluso siendo solo una condición acompañante de otras etiologías, puede provocar una mala respuesta al tratamiento como ocurre en el asma bronquial. El cese del tabaquismo determinará la resolución del síntoma en la gran mayoría de los pacientes.

Reacción adversa a Inhibidores de enzima convertidora de Angiotensina (IECA)

La tos crónica no productiva es un efecto adverso conocido de los IECA (ej. Enalapril), descrito hasta en un 15% de los pacientes que reciben este medicamento. Se postula que debido a la acumulación de bradiquininas (péptido vasodilatador, degradado por la enzima convertidora de Angiotensina) se estimulan nociceptores de la vía aérea. La aparición de esta reacción se ha descrito incluso después de seis meses del inicio de la terapia, por lo que su uso crónico no descarta la asociación. El tratamiento consiste en suspender la ingesta del medicamento observando la mejoría del síntoma en un periodo menor a cuatro semanas. Dado que este efecto adverso no se observa con los fármacos antagonistas del receptor de Angiotensina 2, esta familia de fármacos puede ser considerada una alternativa.

Tuberculosis pulmonar

Esta enfermedad puede tener múltiples formas de presentación, desde el paciente completamente asintomático hasta aquel con síntomas pulmonares o extrapulmonares. En Chile, esta enfermedad sigue siendo frecuente con una incidencia estimada de 16 casos por 100.000 habitantes⁶. Es fundamental considerarlo en todo paciente con tos crónica especialmente si se asocia a síntomas sistémicos y expectoración por un periodo mayor a 15 días. La norma técnica del *Programa Nacional para Control y Eliminación de Tuberculosis*

define a estos casos como *Sintomáticos Respiratorios* en quienes se debe realizar estudio de tamizaje de manera rutinaria con dos baciloscopías y cultivo de Koch de expectoración⁷. Particular sospecha debe tenerse en pacientes inmunosuprimidos, privados de libertad, inmigrantes originarios de países con incidencia elevada de TBC o en aquellos que han tenido exposición directa a enfermos con tuberculosis activa o bacilíferos.

Síndrome de Tos Crónica asociada a enfermedad de la vía aérea superior

En esta categoría se considera distintas etiologías (rinitis alérgica, no alérgica, sinusitis crónica). Para su caracterización será fundamental consultar sobre síntomas de obstrucción nasal, rinorrea (mucosa, purulenta, acuosa), sensación de descarga posterior, estornudos y prurito nasal u ocular. Frente a una alta sospecha diagnóstica de rinitis no infecciosa (alérgica o vasomotora) puede realizarse una prueba terapéutica con corticoides nasales durante un mes; la respuesta clínica es variable⁸, pero habitualmente aparece en los primeros días, viendo el efecto máximo en el control de la tos y en los síntomas rinosinusales alrededor de la segunda semana. En caso que se considere necesario, se puede caracterizar mejor el componente alérgico por medio de un examen de *Test Cutáneo de Aeroalergenos* y así entregar recomendaciones para evitar exponerse a determinados inhalantes ambientales.

Reflujo gastroesofágico

Diversos estudios han demostrado asociación entre la tos y episodios de reflujo gastroesofágicos documentados por impedanciometría esofágica, siendo estos no solo de naturaleza ácida sino también alcalina. Esto sugiere la posibilidad de que exista irritación local de la laringe secundaria a la exposición a contenido digestivo alto (reflujo proximal o laringo-faringeo). De igual manera, se ha demostrado que la exposición a ácido en el esófago distal aumenta la sensibilidad al reflejo de la tos en determinados pacientes⁹. Sin embargo, la caracterización clínica del reflujo en el paciente ambulatorio puede ser desafiante, pudiendo incluso presentarse sin los síntomas clásicos (pirosis o regurgitación). La pH impedanciometría es considerado el patrón de referencia o *gold standard*, pero su

implementación es compleja y costosa; de gran utilidad resultará una historia clínica detallada buscando síntomas clásicos, pero también aquellos menos frecuentes como la tela faríngea (percepción constante de secreciones adheridas a nivel de orofaringe que no se logra eliminar por medio de maniobra de carraspeo), globus faríngeo (sensación inespecífica de ocupación por una masa a nivel de la orofaringe) y espasmo laríngeo (episodio breve y autolimitado, predominantemente nocturno, con imposibilidad de respirar o emitir voz). Frente a elementos clínicos sugerentes, es posible realizar una prueba terapéutica durante un mes con uso de inhibidores de la bomba de protones (Esomeprazol 40 mg cada 12 horas vía oral) y cambios dietéticos como ayuno absoluto al menos tres horas antes de acostarse en posición decúbito y suspensión de alimentos ácidos e irritantes (frutas y jugos cítricos, ají, tomate, cebolla, chocolate, menta, café). Otras alternativas a considerar en caso de observar respuesta parcial frente a una elevada sospecha clínica son los fármacos proquinéticos, elevar la cama en posición de Trendelenburg invertido y disminución de peso corporal para control del sobrepeso u obesidad. Frente a una respuesta positiva en el control de la tos se sugiere mantener las medidas no farmacológicas y buscar reducción de dosis de IBP o su suspensión en un periodo de 3 a 6 meses.

Asma bronquial (Asma variante con tos) y Bronquitis eosinofílica

La tos puede ser uno de los síntomas más frecuentes de presentación en pacientes con asma bronquial habitualmente asociándose a disnea y sibilancias. Sin embargo, también puede constituir el único síntoma referido. Esta presentación es conocida como asma variante con tos y debe ser sospechada en todo paciente con tos crónica sin otra causa evidente. Para su caracterización es de utilidad objetivar la hiperreactividad bronquial por medio de una prueba de provocación bronquial (*Test de Metacolina*) dado que en caso de resultar negativo, puede considerarse este diagnóstico como improbable. Otra forma de presentación relacionada es la Bronquitis Eosinofílica, en donde existe evidencia de inflamación eosinófila de vía aérea demostrada por el *recuento de eosinófilos en la expectoración o fracción espirada de óxido nítrico*, pero en este caso no existe obstrucción

bronquial reversible ni hiperreactividad bronquial. En ambos casos, se observará una importante mejoría clínica de la tos con el uso de corticoides inhalados, por lo que frente a la sospecha clínica se puede realizar una prueba terapéutica durante un mes con este medicamento (Budesonida 200 µg, 2 puff cada 12 horas)¹⁰.

Algoritmo del estudio inicial del paciente con tos crónica y derivación a nivel secundario

La protocolización para el estudio y manejo del paciente con tos crónica puede resultar de gran utilidad en el enfrentamiento cotidiano del problema. Será de responsabilidad de cada institución estandarizar la aproximación diagnóstica según la realidad local de cada centro.

Es prioritario durante la entrevista clínica inicial detectar las características de la tos, así como los síntomas acompañantes que si bien pueden no determinar un diagnóstico si sugieren su presencia. Tan importante como lo anterior, será la detección del hábito tabáquico y el uso de IECAs debido a su alta prevalencia entre los pacientes que consultan en atención primaria. De igual manera sospecharemos tuberculosis en todo paciente que cumpla con la definición de *Sintomático Respiratorio*. En este punto, se deben considerar otros estudios complementarios dependiendo de cada caso particular, como la radiografía de tórax, espirometría, test de provocación bronquial con metacolina o ejercicio en niños, recuento de eosinófilos en expectoración, fracción espirada de Óxido Nítrico o estudios endoscópicos (nasofibroscopia o endoscopia digestiva alta).

Una herramienta de gran utilidad frente a una sospecha diagnóstica que no logra constituir un diagnóstico por sí misma será la prueba terapéutica. Esta consiste en un periodo de tratamiento supervisado, en el cual se abarca la o las condiciones que posiblemente puedan explicar la tos y otros síntomas relacionados. Si al finalizar un periodo de 30 días se observa mejoría clínica (total o parcial) será necesario determinar si la información disponible es suficiente para atribuir la tos a una determinada patología o si se requiere de estudios adicionales. También será importante definir si se mantendrá el tratamiento una vez terminado el periodo de observación, en consideración a la respuesta observada. Finalmente debe considerarse la suspensión de la prueba terapéutica como una

oportunidad en sí misma, pudiendo evaluar cual es el efecto de suspender el tratamiento en la tos y en el resto de los síntomas del paciente.

No existe una recomendación única en relación a qué intervenciones deben ser incluidas en la prueba terapéutica, por lo que estas deben enfocarse frente a una o a múltiples hipótesis diagnósticas. De esta forma para un paciente determinado la prueba pudiese consistir en la suspensión del tabaquismo, del fármaco IECA, así como el inicio de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y corticoides inhalados; mientras que para otro pudiese ser el uso de antihistamínicos orales y corticoides nasales. Las guías de práctica clínica internacionales sugieren no realizar estas pruebas si no existe una sospecha clínica previa, no recomendando el uso de corticoides inhalados en pacientes sin hiperreactividad bronquial demostrada o sin aumento en el recuento de eosinófilos en el esputo; de la misma manera tampoco se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con tos crónica sin síntomas sugerentes de Reflujo Gastroesofágico u otros exámenes complementarios que sustenten este diagnóstico¹.

A modo de ejemplo se puede observar en la **Figura 1** un algoritmo de estudio y manejo en los servicios de atención primaria de los pacientes atendidos con tos crónica sin etiología evidente.

Considerando causas menos frecuentes de tos crónica

En los pacientes con tos crónica que permanecen sin causa aún después de una minuciosa anamnesis, un detallado examen físico, exámenes complementarios y pruebas terapéuticas supervisadas resultará necesario ampliar los diagnósticos diferenciales incluyendo la patología neoplásica, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis, bronquiectasias, infección pulmonar por micobacterias atípicas, trastornos de la deglución y divertículos traqueales entre otras condiciones. Con este objetivo resultará de gran utilidad la tomografía computada de tórax con ventana de alta resolución. No es necesario utilizar medio de contraste de rutina, solicitándolo solo si la sospecha clínica lo amerita. Los hallazgos de este examen nos permitirán guiar el estudio diagnóstico posterior y definir un eventual tratamiento.

Frente a una tomografía computarizada de tórax sin hallazgos relevantes se recomienda derivar el caso a especialista en enfermedades respiratorias, quien deberá analizar los antecedentes clínicos y exámenes de laboratorio realizados. Dependiendo de cada caso particular, se complementará el estudio con fibrobroncoscopia flexible, que ayudará a detectar patologías menos frecuentes como cuerpos extraños en la vía aérea inadvertidos o Traqueobroncopatía Osteocondroplástica. De utilidad será la evaluación otorrinolaringológica para descartar irritación del canal auditivo (cerumen u otros cuerpos extraños) como causa de tos crónica, debido a la estimulación de la rama auricular del nervio Vago también llamada nervio de Arnold.

En el caso de persistir sin un diagnóstico específico después de la evaluación exhaustiva o frente a la ausencia de respuesta a un tratamiento dirigido a las causas detectadas, se realizará el diagnóstico de Tos Crónica no explicada. En este escenario clínico es fundamental reconsiderar la adherencia a tratamiento y su correcta aplicación. El rol del especialista será transmitir tranquilidad al paciente, debido a que el estudio detallado no detectó patologías de riesgo vital, y si bien el síntoma puede ser incómodo no está determinado por una condición de gravedad¹⁰. En este escenario ha demostrado utilidad el manejo fonoaudiológico para lograr modulación cognitiva del reflejo de la tos. Otras alternativas estudiadas incluyen fármacos neurolépticos y opioides¹¹.

Referencias

1. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
2. 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.
3. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-205.

4. Chung K. Cough. In Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016, pp 497-515.
5. Pacheco A, de Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutierrez R, Naberan K, et al. Tos crónica. Arch Bronconeumol 2015;51:579-89.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017, [cited April 2018]. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
7. Biblioteca Ministerio de Salud. Guías Clínicas Ministeriales. No-Auge. Normas Técnicas para el control y la eliminación de la Tuberculosis 2016, [cited April 2018]. Available at http://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf
8. Smith J, Woodcock A. Chronic cough. N Engl J Med 2016;375:1544-51.
9. Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J, Smout AJPM. Determinants of reflux-induced chronic cough. Gut 2017;66:2057-62.
10. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J 2004;24:481-92.
11. 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.

Figura 1. Algoritmo de estudio de los pacientes con Tos Crónica en Atención Primaria.

