

Tos persistente y neuropatía laríngea

Persistent cough and laryngeal neuropathy

Tamara Barría E¹, Ángela Chuang Ch², Andrés Ortega T³.

RESUMEN

La tos persistente es un síntoma de consulta frecuente, de origen multifactorial, que involucra a diferentes especialidades como la neumología, la gastroenterología y la otorrinolaringología. Sus causas más frecuentes son la descarga nasal posterior, tos como variante del asma y reflujo gastroesofágico/faringolaríngeo. Una vez descartadas dichas causas, cobran importancia los trastornos sensoriales del nervio vago, una entidad relativamente nueva que también es conocida como neuropatía laríngea sensitiva. En la neuropatía laríngea, una injuria a nivel neuronal aferente del reflejo de la tos produce un estado de hipersensibilidad laríngea en la que estímulos normalmente ignorados (que no producen respuesta tusígena) comienzan a gatillar el reflejo. Las características clínicas de la tos y el descarte de las causas más frecuentes permite llegar a este diagnóstico. Su tratamiento tiene como objetivo la modulación de las vías neuronales alteradas basándose en 3 pilares: educación sobre la patología, recomendaciones conductuales (higiene vocal, estrategias de reducción de tos) y los fármacos entre los que se usan los inhibidores de bomba de protones, mucolíticos y neuromoduladores.

Palabras clave: Tos persistente, tos crónica, neuropatía laríngea.

ABSTRACT

Persistent cough is a common symptom for medical consultation, it is of multifactorial origin and involves different specialties such as pneumology, gastroenterology and otorhinolaryngology. The most frequent causes are postnasal drip, cough variant asthma and gastroesophageal/pharyngolaryngeal reflux. Once these causes are discarded the vagus nerve sensory disorder becomes of importance, it is a relatively new entity also known as laryngeal sensitive neuropathy. In the laryngeal neuropathy, an injury in the afferent neuronal pathway of the cough reflex produces laryngeal hypersensitivity in which normally ignored stimulus (i.e. do not cause cough) start to trigger the reflex. The clinical features of the cough and the rule out of the most frequent causes allow the diagnosis. The objective of the treatment is to modulate the altered neuronal pathways based on 3 pillars: education regarding the pathology, behavioral recommendations (vocal hygiene, cough reduction strategies) and drugs among which proton pump inhibitors, mucolytics and neuromodulators are used.

Key words: Persistent cough, chronic cough, laryngeal neuropathy.

1 Médico, Servicio Otorrinolaringología, Hospital del Salvador.

2 Médico, Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Barros Luco Trudeau.

3 Médico, Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes.

Recibido el 31 de agosto, 2017. Aceptado el 19 de diciembre, 2017.

INTRODUCCIÓN

La tos es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica ambulatoria, es un reflejo fisiológico primitivo que actúa como mecanismo de defensa de la vía aérea, siendo generalmente un síntoma breve y autolimitado, que en ocasiones puede hacerse persistente. Este síntoma se puede clasificar según su duración en aguda cuando es menor a 3 semanas y crónica o persistente si es mayor a 8 semanas¹. Las causas de la tos crónica son múltiples, pudiendo algunas originarse por irritación del nervio vago a lo largo de todo su trayecto, de manera tal que involucra a diferentes especialidades de la medicina como la neumología, la gastroenterología, la otorrinolaringología, entre otros. Esto explica la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario, especialmente en casos refractarios²⁻⁴.

Dada la escasa comprensión que existe sobre los procesos fisiopatológicos involucrados en la tos crónica, este síntoma constituye en la actualidad un desafío clínico¹. Descartadas las etiologías más comunes (a las que nos referiremos más adelante), los trastornos sensoriales del nervio vago cobran importancia como causa de tos crónica, existiendo cada vez más evidencia que la apoya como etiología, denominándosele “tos laríngea crónica”, término utilizado para referirse a la tos que tiene su origen en una alteración del nervio vago con acción sobre la laringe, dada la mayor cantidad de receptores tusígenos que contiene⁴.

La neuroanatomía laríngea es compleja y su estudio ha conformado a la “neurolaringología” como la ciencia que estudia los fenómenos eléctricos y biomecánicos durante la ejecución de las funciones laríngeas. Dichas funciones pueden ser afectadas por enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, distonía y el temblor, entre otras⁵. Así, en la evaluación del paciente con tos crónica, la evaluación de las enfermedades neurológicas con expresión a nivel laríngeo también cobra importancia. En esta revisión se tratará las principales causas de origen otorrinolaringológico de tos crónica, con especial énfasis en la neuropatía laríngea.

EPIDEMIOLOGÍA

La tos crónica es un síntoma frecuente, pudiendo afectar entre 9%-33% de la población general y podría estar aumentando su prevalencia asociado al aumento de la contaminación ambiental. La tos crónica puede afectar la calidad de vida de las personas de manera importante y con un gran impacto económico por gastos en salud¹.

NEUROFISIOLOGÍA DE LA TOS

Para entender el mecanismo fisiológico de la tos es necesaria la comprensión funcional y anatómica del bulbo raquídeo y su control de la respiración, descrito por Müller el siglo XIX. El bulbo raquídeo del tronco encéfalo es el encargado de coordinar la contracción de la musculatura glótica, torácica y abdominal para producir un cambio en el patrón normal de respiración y así generar la tos. El reflejo de la tos requiere de un mínimo control consciente y, a diferencia del estornudo o del hipo (o singulto), no es estereotipada, puede presentarse de una variedad de formas^{1,2,6}.

En el arco reflejo tusígeno, las fibras nerviosas sensoriales se distribuyen a través de las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias superior e inferior, desde la faringe hasta los bronquiolos terminales. Los receptores de la tos se concentran en mayor medida en la laringe, carina y en la bifurcación de los bronquios de mediano a gran tamaño. Las aferencias (vía vagal) llegan al “centro de la tos” ubicado en el tronco encéfalo (núcleo solitario y núcleo espinal trigeminal), en éste se integra la información y emite sus eferencias (también por vía vagal) hacia la laringe y árbol traqueobronquial, músculos intercostales, pared abdominal, diafragma y piso pélvico para producir la tos^{1,2}.

La sensibilidad del reflejo de la tos dependerá de la ubicación y el tipo de estímulo. Como fue mencionado hay zonas, como la laringe, donde hay mayor concentración de receptores tusígenos, asimismo, estos receptores puede ser activados por estímulos químicos y mecánicos como la presencia de cuerpo extraño, partículas irritantes, humo, y presión extrínseca por masas². Se describe que los receptores encontrados en laringe y tráquea son muy sensibles al estímulo mecánico, con es-

casa capacidad de habituación frente a estímulos repetidos, lo que explica la persistencia de una “tos seca” en las laringitis y traqueítis. En cambio, en la vía aérea más baja, los receptores tusígenos se hacen más quimiosensibles, menos mecanosensibles y evidencian mayor tasa de habituación frente a estímulos repetidos⁶.

Cuando existe irritación de los terminales nerviosos del epitelio respiratorio se produce una “inflamación neurogénica”. La injuria en estos nervios produce liberación de neuropéptidos como la sustancia P, la neurokinina A y el péptido relacionado al gen de calcitonina que producen vasodilatación, exudado y edema epitelial. Asimismo, la estimulación de dichos receptores también envía impulsos al sistema nervioso central que gatilla la tos y una serie de respuestas motoras⁶.

ETIOLOGÍA

Diversos factores influyen en la producción de la tos persistente, por ejemplo, factores rinológicos, esofágicos, de vía aérea y pulmonares, entre otros convergen en este síntoma, lo que podemos denominar “teoría del epicentro”. Dentro de las causas principales de tos crónica se encuentran:

1. Descarga posnasal: también conocida como síndrome de vía aérea superior.
2. Tos variante del asma (*Cough-variant asthma*).
3. Reflujo gastroesofágico (RGE)/reflujo faringolaríngeo (RFL) o extraesofágico (REE).
4. Medicamentos.
5. Infecciosa: *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertusis*.

De estas, las tres primeras causas abarcan en su conjunto el 86% de las causas de tos persistente, aumentando hasta el 99% de los casos si se excluye a fumadores, inmunocomprometidos, pacientes con radiografía de tórax alterada y usuarios de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina^{7,8}. De modo que, en la mayoría de los pacientes con tos persistente, el diagnóstico estará limitado a las causas más frecuentes mencionadas.

Si el estudio de alergia, la tomografía computarizada de senos paranasales y las pruebas de función pulmonar son normales, casi siempre estará relacionada con la enfermedad por reflujo

gastroesofágico (ERGE). De hecho, la prevalencia de tos asociada con ERGE puede alcanzar hasta el 40%, haciéndose evidente la necesidad de mantener un alto índice de sospecha de esta patología en la evaluación por quejas de tos crónica⁷.

REFLUJO EXTRAESOFÁGICO ÁCIDO Y NO ÁCIDO

El reflujo es un síntoma frecuentemente reportado por pacientes que consultan por tos crónica en la especialidad de otorrinolaringología. Hasta 75% de las personas con RGE puede presentarse de manera “silente”, pudiendo ser la tos persistente el único síntoma, por lo que es importante tener alta sospecha diagnóstica. Es fundamental consultar dentro de la historia clínica de estos pacientes por síntomas concomitantes de reflujo extraesofágico (REE) como la pirosis, regurgitación, gusto amargo, disfonía y dolor de garganta. Sin embargo, debemos considerar que hasta 60% puede no presentar síntomas típicos de reflujo, manifestando molestias como carraspeo, sensación de globus, disfagia y cambio de voz².

Existen dos mecanismos postulados en la producción de la tos por reflujo. Primero, por exposición a contenido ácido y no ácido en el esófago distal que produce inflamación local, sensibilización vagal y activación del reflejo esófago traqueo-bronquial (vía vagal), llevando a la modificación del *feedback* sensorial y gatillando la tos. El segundo mecanismo propuesto es por microaspiración de contenido esofágico hacia la faringolaringe y árbol traqueobronquial². Además, la exposición a otras sustancias que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior tales como cafeína, pastillas de menta, chocolate, alimentos grasos, cigarrillos o alcohol, puede asociarse al empeoramiento de la tos⁷.

NEUROPATÍA LARÍNGEA SENSITIVA

También conocida como “neuropatía vagal” o “laringe irritable”. Descartadas las causas de tos persistente más frecuentes ya mencionadas, cobran importancia los trastornos sensoriales del nervio vago o “neuropatía vagal”. Ésta es de especial competencia del otorrinolaringólogo,

sin embargo, es poco conocida, por lo que se le dedicará una sección especial en esta revisión. La neuropatía laríngea sensitiva, que corresponde a un estado de hipersensibilidad laríngea que se presenta frecuentemente con tos como síntoma, no obstante se puede presentar también con carraspeo frecuente, ronquera, voz débil, estridor, disfunción paroxística de cuerdas vocales, sensación de globus o aumento de la sensibilidad del reflejo de la tos¹. Dentro de los datos de la historia clínica que apoyarán el diagnóstico de neuropatía laríngea se encuentran^{2,9}:

- Antecedente de infección viral (neuropatía vagal posviral): se postula que como resultado de una infección viral se podría sufrir una lesión vagal y disminuir el umbral aferente y eferente. De modo que una infección respiratoria alta previa a la aparición de tos crónica puede ser un antecedente relevante.
- Sensibilización de los nervios a estímulos previamente ignorados: Puede producirse una disminución en el umbral de tos en respuesta a estímulos irritativos y por lo tanto una hipersensibilidad a estímulos químicos o mecánicos ante los que previamente no se tenía una respuesta tusígena. Por ejemplo, perfumes.
- Neuralgia: Se produce un fenómeno de "gatillo" (disminución del umbral de provocación). Se ha visto en varias enfermedades neurológicas tales como la parálisis de Bell, síndrome de Guillain-Barré y en la neuralgia posherpética.

Dentro de la fisiopatología de la neuropatía laríngea sensitiva, se postula que la hipersensibilidad laríngea se produce por un trastorno neuropático que afecta las vías aferentes del reflejo tusígeno, generando una anormal *up-regulation* de éste^{1,10}. Al concebir a esta respuesta de hipersensibilidad como un trastorno neurológico, se puede comprender de mejor manera porque la sintomatología con la que se presenta tiene características neuropáticas precisamente. A modo de ilustrar, las parestesias de la neuropatía equivalen a la sensación de cosquilleo o globus faríngeo que presentan los pacientes, de igual manera la hiperalgesia es homologable a la hiperatusia (tos exagerada frente a gatillantes tusígenos), y la alodinia a la alotusia (tos frente a estímulos que normalmente no son tusígenos)¹⁻¹¹.

La tos de origen neurogénico se produce por la conjunción de tres factores: la plasticidad neuronal, la respuesta a injuria tisular/neuronal y la respuesta a estímulo nocivo repetido; manifestándose a nivel laríngeo como compromiso de los nervios laríngeo superior y laríngeo recurrente. Se produce una alteración de la fisiología aferente de la tos en la que hay una reducción del umbral del reflejo por entrada simultánea de vías nociceptivas y mecanosensitivas. Ambas vías convergen en las neuronas de segundo orden ubicadas en troncoencéfalo, con una actividad sinérgica a nivel central. Esto se traduce en la amplificación de señales aferentes "normales" por actos centrales¹.

En este proceso patológico, una vez que las neuronas de segundo orden envían sus proyecciones desde el tronco-encéfalo hacia la corteza cerebral sensorial primaria, ocurre una reorganización de dichas proyecciones y se generan respuestas cerebrales alteradas. Se produce una percepción alterada de la irritación de las vías respiratorias y se pierden los mecanismos de control endógeno de la tos, contribuyendo a la tos crónica neuropática¹.

Simplificando, cuando se produce una noxa en la vía respiratoria se gatilla el reflejo de la tos, siendo esta fisiológica y con una función protectora. Diversas noxas como infecciones virales, contaminación ambiental, irritantes químicos, alergia, entre otros, pueden producir una injuria neural conduciendo a una tos patológica (hipersensible) y produce el síndrome tos por hipersensibilidad en la que un estímulo inocuo también gatilla la necesidad de toser^{1,10}.

Clínicamente, la tos persistente por neuropatía laríngea, a diferencia de la tos crónica de origen pulmonar, se presenta habitualmente con síntomas laríngeos asociados (Tabla 1).

Destacando que los gatillantes de tos en la neuropatía laríngea son de bajo estímulo, generando paroxismos de tos, sugiriendo un desorden de la función sensorial de la vía aérea. La tos persistente por neuropatía laríngea es un diagnóstico de descarte, que presenta como diagnóstico diferencial una amplia gama de patologías, abarcando causas de la vía respiratoria tanto alta como baja, de los sistemas cardiovascular y gastrointestinal así como también causas del sistema nervioso central (como respuesta psicológica), detallado en la Tabla 2⁸.

Tabla 1. Características de la tos crónica por neuropatía laríngea

Síntomas	
-	Cosquilleo persistente o intermitente
-	Irritación
-	Ardor
-	Sensación de asfixia en laringe
-	Carraspeo
-	Compresión torácica
-	Ronquera/disfonía
-	Disfunción de cuerdas vocales
-	Globus
-	Disfagia
Gatillantes	
-	Temperatura ambiente
-	Inspiración profunda
-	Risa
-	Tabaco
-	Sprays/Perfumes
Reflejo tusígeno	
-	Paroxismos de tos

El estudio para llegar al diagnóstico de neuropatía laríngea es escalonado, desde lo más básico e ir progresando en complejidad. Se comienza por la historia clínica y el examen físico, en las que se deben hacer las preguntas pertinentes para descartar o sospechar las principales causas de tos crónica (reflujo, descarga posterior, asma), también preguntar por otros antecedentes como los medicamentos en uso como por ejemplo los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. Al examen físico es importante el examen general y segmentario, con especial énfasis en el examen cardiopulmonar y otorrinolaringológico. De ser necesario, el estudio se continuará con la nasofibroscopía, examen videoimagenológico en la que se podrá evidenciar signos de reflujo extraesofágico y pudiese detectar sincinesias o alteraciones paréticas leves que ayudan a reafirmar el diagnóstico de base neurolaringológica. De persistir la sospecha diagnóstica de reflujo, se podrá solicitar con estudio de pHmetría esofágica o impedanciometría esofágica. Otros estudios diagnósticos que podrán requerirse según las características clínicas del paciente serán la videotelaringoscopia rígida y la estroboscopia. Finalmente, también podrá ser de utilidad una electromiografía laríngea, permitiendo detectar el componente motor de la neuropatía²⁻¹².

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de tos crónica

Sistema afectado	Causas
Vía respiratoria alta	- Rinitis alérgica o vasomotora - *Síndrome de descarga posterior - *Tos posinfecciosa
Vía respiratoria baja	- Sinusitis - Absceso pulmonar - Inflamación alérgica - Aspiración - *Asma - *Bronquiectasias - Bronquitis (ej: por tabaquismo crónico) - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Fibrosis quística - Drogas (ej: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina) - Bronquitis eosinofílica - Enfermedad pulmonar intersticial - Infección por Bordetella pertussis - Tumores pulmonares primarios o metastásicos - Sarcoidosis - Tuberculosis
Sistema cardiovascular	- Insuficiencia cardíaca
Sistema gastrointestinal	- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Sistema nervioso central (respuesta psicológica)	- Tos por hábito - Tos psicogénica

Adaptado de D'Urzo & Jugovic (2002). *Causas más comunes de tos crónica.

Los pacientes con neuropatía laríngea se pueden dividir en tres grupos:

1. Pacientes con daño iatrogénico del nervio laríngeo recurrente o nervio laríngeo superior, provocando alteración de la movilidad de la cuerda vocal y siendo ésta objetivable a la telaringoscopia.
2. Pacientes con historia clínica de irritabilidad laríngea asociada a evidencia objetiva de neuropatía motora.
3. Pacientes con historia de irritabilidad laríngea pero sin evidencia de injuria motora.

Respecto al tratamiento, Cobeta y cols (2013)⁴ proponen un algoritmo de manejo diagnóstico terapéutico en tos crónica. Se debe enfatizar la importancia de descartar las causas más frecuentes y tratar aquellas que cuenten con sospecha clínica fundada. Cuando se han descartado y/o tratado

las causas más frecuentes, se debe pensar en una neuropatía sensorial laríngea (Figura 1).

El objetivo del tratamiento de la neuropatía laríngea es modular las vías neuronales del circuito de la tos con el fin de restablecer el umbral hacia la normalidad. Debiendo abordarse de manera combinada considerando 3 pilares:

1. Educación
2. Recomendaciones conductuales, y
3. Medidas farmacológicas

La educación consiste en explicar al paciente sobre las posibles consecuencias negativas de la tos crónica, incluyendo el trauma de laringe, perpetuación del ciclo de la tos, y exacerbación de la irritación laríngea. Se debe hacer énfasis en que no existe una cura simple para la tos crónica y que las modificaciones conductuales que se recomienden serán importantes en el éxito de la terapia, en otras palabras se debe internalizar la responsabilidad de la terapia en el paciente mismo (locus de control interno).

Las recomendaciones conductuales consisten en medidas de higiene vocal y estrategias de reducción de la tos y carraspera. Entre ellas:

- I. Reducción de la irritación laríngea: Disminución o eliminación de la exposición a irritantes y a gatillantes que se logren identificar, como por ejemplo el humo de tabaco (sea activo o pasivo), evitar respiración bucal.
- II. Mantener hidratación adecuada: Ingesta de agua, mucolíticos (con carbocisteína o acetilcisteína) e inhalaciones de vapor (VAHOS).
- III. Medidas antirreflujo gastroesofágico clásicas: modificaciones en la dieta (bajar de peso cuando sea necesario, evitar el consumo de exagerado de bebidas alcohólicas, café, chocolate, mentolados, cítricos, condimentos y comida picante), no fumar y medidas antirreflujo (elevar la cabecera de la cama, adoptar la posición en decúbito lateral izquierdo al acostarse, no realizar siesta después de haber comido, acostarse 3 horas después de la última comida, no realizar abdominales después de comer, no utilizar fajas, cinturones o ropa apretada a nivel abdominal)¹³⁻¹⁶.
- IV. Estrategias de supresión de tos: Su objetivo es la supresión de la tos de manera voluntaria, para esto se debe reforzar el concepto de que existe un grado de control consciente sobre ella. Se

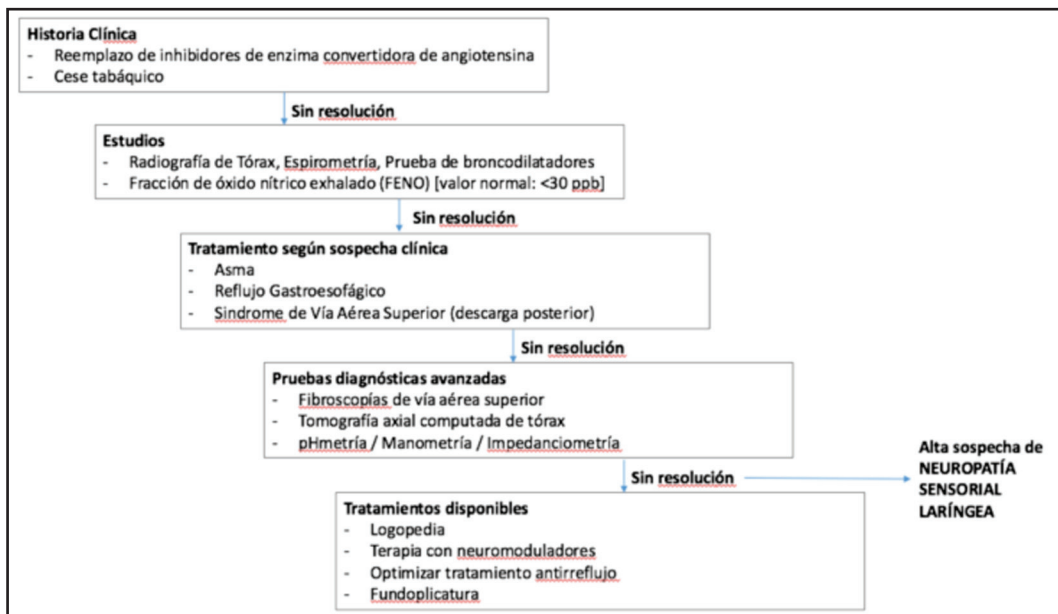


Figura 1. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico en tos crónica (adaptado de Cobeta y cols, 2013)⁴.

debe identificar las “señales de advertencia” de la tos, es decir las sensaciones que se producen antes del reflejo de la tos y sustituirlas por una respuesta incompatible. Esta puede ser el usar alguna técnica de distracción, realizar un “trago supresión” como tragar agua con esfuerzo; tragar sorbo de pequeña cantidad con mentón a pecho generando resistencia, ejercicios de respiración para la relajación laríngea (respiración abdominal con exhalación de sonido fricativo sordo, “sniff –sniff”)².

En cuanto a las medidas farmacológicas, dentro del tratamiento inicial de la tos persistente se debe considerar el reflujo extraesofágico y su terapia con inhibidores de bomba de protones (IBP) dividida en dos dosis diarias y administrada entre 30 y 60 minutos antes de las comidas (se ha demostrado que esto aumenta la eficacia del tratamiento)¹⁸⁻²¹. Se debe ajustar su dosis hasta lograr control o desaparición de los síntomas y luego mantener el tratamiento hasta 3 meses pos-resolución de los síntomas. Esto puede requerir paciencia, tanto por parte del médico como del paciente, pues se ha descrito un promedio de 5,5 meses de tratamiento hasta que la tos desaparezca. Igualmente, cabe tener en consideración que la FDA (*Food and Drug Administration*) desaconseja el uso prolongado por más de 8 años continuos de IBP. En casos refractarios al tratamiento, puede ser necesario asociar el IBP a un bloqueador de receptor H2 durante las noches (ej: ranitidina) por períodos cortos para prevenir complicaciones secundaria a la aclorhidria (hasta tres meses posterior a la resolución de los síntomas)⁴.

Por otro lado, dado que la tos laríngea persistente se entiende como un trastorno neuropático, se utilizan fármacos neuromoduladores para el tratamiento del dolor crónico, por ejemplo: baclofeno, amitriptilina, gabapentina y pregabalina. No obstante, se debe mencionar que el uso de estos medicamentos puede verse limitado por su efecto sedante¹⁷. Dosis de fármacos sugeridas en Tabla 3^{4,22}.

Otra alternativa es la inyección repetida de toxina botulínica tipo A en los músculos tiroarite-noídeos. Esto produce una reducción indirecta de la actividad aferente laríngea y podría tener un rol en la reducción de la liberación de neurotransmisores, inhibiendo la activación del nervio sensorial. Su uso está indicado en un grupo limitado de pacientes¹³.

CONCLUSIÓN

La tos y sus patrones de presentación dependen de la interacción que se da a nivel de los receptores sensoriales de la mucosa respiratoria y la vía aferente del reflejo de la tos. En el contexto de la alteración de esta vía se plantea a la neuropatía laríngea como una entidad relativamente nueva en el ámbito de la tos crónica. La especialidad de otorrinolaringología tiene una perspectiva global única de las etiologías comunes para la generación de la tos y debe realizar un manejo combinado de este síntoma y de su patología subyacente. Además será fundamental la educación del paciente que consulta por tos crónica para que entienda a la tos crónica como una entidad de múltiples causas y en ocasiones de difícil tratamiento.

Tabla 3. Dosis sugeridas para el tratamiento de tos crónica en neuropatía laríngea

Medicamento	Dosis sugerida
Omeprazol	20-40 mg c/12 horas (+ 300 mg/noche de ranitidina)
Amitriptilina	10-40 mg/día, 2 horas antes de dormir
Gabapentina	Dosis inicial 100 mg/día, titular dosis hasta 900 mg/día en 4 semanas Si responde a tratamiento en 4 semanas, mantener Si no responde a tratamiento en 4 semanas, discontinuar
Pregabalina	150-300 mg/día dividido en dos tomas

BIBLIOGRAFÍA

1. CHUNG KF, MCGARVEY LORCAN, MAZZONE SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 414-22.
2. SIMPSON CB, AMIN MR. Chronic cough: State-of-the-art review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 693-700.
3. ATHANASIADIS T, ALLEN JE. Chronic cough: an otorhinolaryngology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21: 517-22.
4. COBETA I, PACHECO A, MORA E. Participación laríngea en la tos crónica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64: 363-8.
5. NUÑEZ-BATALLA F, DIAZ-MOLINA JP, COSTALES-MARCOS M, MORENO-GALINDO C, SUÁREZ NIETO C. Neurolaringología. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012; 63: 132-40.
6. WIDDICOMBE JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193-202.
7. GREENE SC, SIMPSON CB. Evidence for Sensory Neuropathy and Pharmacologic Management. *Otolaryngol Clin N Am* 2010; 43: 67-72.
8. D'URZO A, JUGOVIC P. Chronic cough: Three most common causes. *Canadian Family Physician* 2002; 48: 1311-6.
9. BASTIAN RW, ABHAY M, VAIDYA AM, DELSUPEHE KG. Sensory neuropathic cough: A common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 17-21.
10. ALTMAN KW, NOORDZIJ JP, ROSEN CA, COHEN S, SULICA L. Neurogenic Cough. *The Laryngoscope* 2015; 125: 1675-81.
11. NIIMI A, CHUNG KF. Evidence for neuropathic processes in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 100-4.
12. VERTIGAN AE, GIBSON PG. Chronic Refractory Cough as a Sensory Neuropathy: Evidence From a Reinterpretation of Cough Triggers. *J Voice* 2011; 25: 596-601.
13. STEWARD DL, WILSON KM, KELLY DH, ET AL. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 342-50.
14. JIMÉNEZ LH, MANTILLA N, OSPINA, JA. Laringitis por reflujo: La perspectiva del otorrinolaringólogo. *Rev Col Gastroenterol* 2011; 26: 198-206.
15. NAZAR R, FULLA J, VARAS MA, NASER A. Reflujo faringolaríngeo: Revisión bibliográfica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68: 193-8.
16. CIORBA A, BIANCHINI C, ZUOLO M, FEO CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World Journal of Clinical Cases: WJCC* 2015; 3: 102-11.
17. ATHANASIADIS T, ALLEN JE. Chronic cough: an otorhinolaryngology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21: 517-22.
18. KLOK RM. Pharmacoeconomic analysis of proton pump inhibitor therapy and interventions to control *Helicobacter pylori* infection. 2006.
19. OSCANOVA T. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Rev Gastroenterol Perú* 2011; 31-1: 49-55.
20. MOLERO R., SACRISTÁN DE LAMA M., LÓPEZ C., MANGUES I., SOCAS M., PIÑEIRO G. Utilización Terapéutica del Omeprazol. *Farm Hosp* 1997; 21: 243-56.
21. TIGHE M, AFZAL NA, BEVAN A, HAYEN A, MUNRO A, BEATTIE RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD008550. doi: 10.1002/14651858.CD008550.pub2.
22. COHEN SM, MISONO S. Use of Specific Neuro-modulators in the Treatment of Chronic, Idiopathic Cough: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 374-82.