REVISTA DE ASMA
VOL. 1 / Nº 3 / AÑO 2016
EditorialRespira

Tos crónica: viejos problemas, nuevas perspectivas

Autores

Christian Domingo Ribas[a,b], Ana Sogo Sagardía[a]

[a] Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, España
[b] Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), España

Correspondencia
Christian Domingo
Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí, edificio Taulí Nou, primera planta
Parc Taulí 1. 08208 Sabadell (Barcelona), España
Tel.: 93 723 10 10 (extensión 29142). Fax: 93 716 06 46.
E-mail: *cdomingo@tauli.cat*

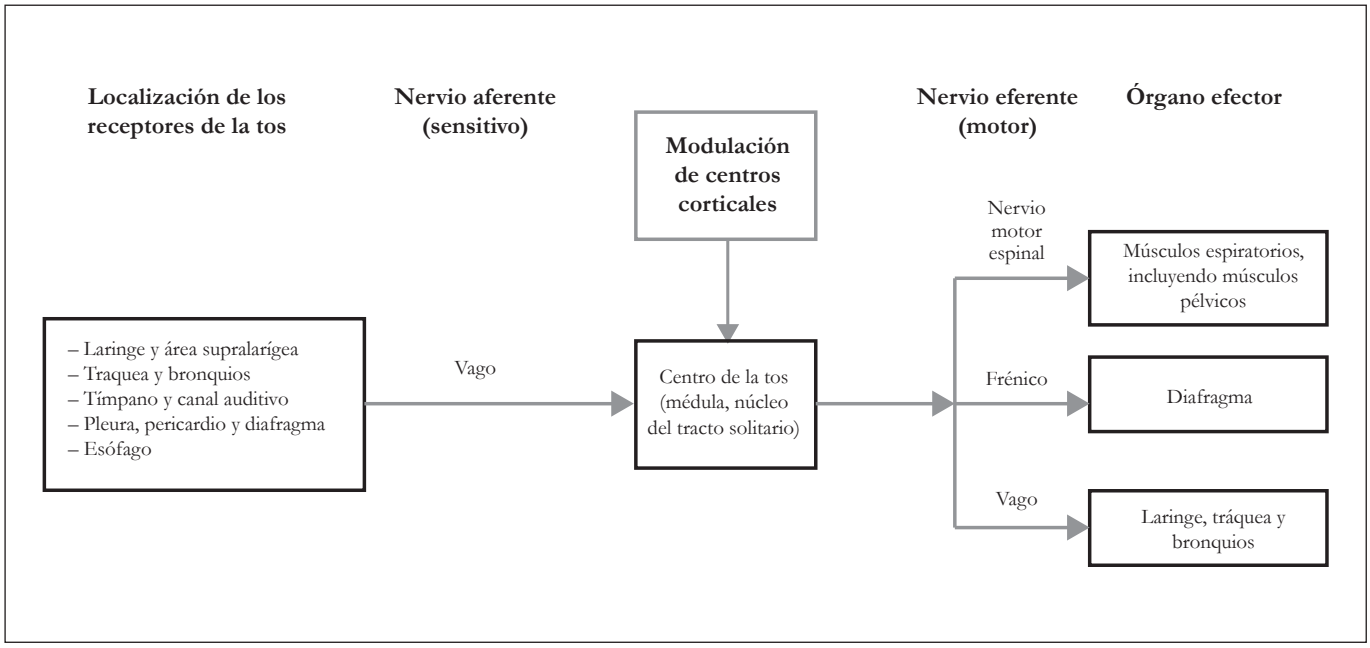
Resumen

Durante la última década, la interpretación fisiopatológica de los mecanismos de la génesis de la tos crónica ha evolucionado notablemente. A la conocida tríada clásica (reflujo gastroesofágico, drenaje o goteo nasal posterior y asma-hiperreactividad de la vía aérea) se han añadido los conceptos de *reflujo laringofaríngeo* y de *hipersensibilidad laríngea*. La tos crónica hoy en día se explica en gran parte por un fenómeno neuropático que empieza en los receptores nerviosos sensitivos periféricos del nervio vago, a nivel eminentemente de la laringe, y que comporta una respuesta exagerada del centro de la tos en el sistema nervioso central. Pueden producirse fenómenos de hipertusia (reacción exagerada ante estímulos mínimos) o alotusia (tos en ausencia de estímulos). Hipertusia o alotusia son estados clínicos que se agrupan ahora bajo el concepto de *síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica*. El mecanismo neurológico de la tos humana se origina, pues, en una estimulación de las terminaciones de las neuronas que convergen en el centro de la tos. Los mecanismos del aumento de la excitabilidad del centro de la tos, localizado en el SNC, son tres: hipersensibilidades periférica, central y secundaria. Este fenómeno de la convergencia de estímulos periféricos tiene evidentemente aplicaciones terapéuticas. En este artículo se revisan los conceptos clásicos, así como la interpretación más novedosa y actualizada de los mecanismos generadores de tos crónica.

Introducción

La tos es un reflejo inherente a la protección del aparato respiratorio. La definición de *tos* es la de un reflejo respiratorio protector que permite la expulsión de material extraño y secreciones de la vía aérea y la laringe[1]. Consiste en una salida de aire súbita y explosiva a través de la glotis. Su mecanismo se compone de un complejo arco reflejo, en el que intervienen el centro de la tos cerebral y el nervio laríngeo superior, rama del nervio vago. Los mecanorreceptores y quimiorreceptores de la mucosa de las vías aéreas y de otras localizaciones se activan y producen un estímulo que, por vía aferente, llega al centro de la tos en el cerebro a través del nervio vago. Desde este centro, y con modulación del córtex cerebral, se produce una respuesta por vía eferente que activa la musculatura de la tráquea, la faringe y los bronquios (Figura 1)[2,3].

Figura 1. Arco reflejo de la tos



La tos como síntoma es motivo de consulta muy frecuente, y solo en los EE.UU. supone 30 millones de consultas al año. Su prevalencia anual es del 10% al 30%, con una frecuencia de consultas en atención primaria muy elevada. Además, es un síntoma que deteriora gravemente la calidad de vida del paciente y que ocasiona un consumo elevado de medicamentos. La tos crónica (TC) es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia variable en la población general de entre el 3,3% y el 12%[1,4-7]. Posiblemente en nuestro medio, un 7% de la población general presente tos crónica[8].

En la clínica, por otra parte, se pueden categorizar tres tipos de tos según su duración: *tos aguda* sería aquella con una duración inferior a tres semanas, *tos subaguda* es la que se dilata de tres a ocho semanas y *tos crónica* es un síntoma que persiste más de ocho semanas. La tos aguda es benigna y se autolimita en el tiempo, pudiéndose deber a causas infecciosas, como los virus que afectan a las vías respiratorias altas y los que producen bronquitis (virus *Influenza A* y *B*, *Parainfluenza*, *Coronavirus*, *Rhinovirus*, el virus respiratorio sincitial y el *Metaneumovirus*). También puede estar causada por bacterias, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis.* Por otra parte, la sinusitis es causa de tos aguda en un 10% de los casos y la neumonía en un 8%[9-11]. Sin embargo, respecto a la tos subaguda, la tos ferina es una causa emergente altamente contagiosa, que provoca una tos espasmódica con estridor respiratorio que se puede dilatar de cuatro a seis semanas e incluso puede cronificarse. Esta enfermedad ha sufrido cambios epidemiológicos importantes en los últimos años y debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico de la tos y para desarrollar nuevas estrategias vacunales[12].

En algunas ocasiones, esta tos aguda o subaguda puede cronificarse. Clásicamente, se atribuía la etiología de la tos crónica a un drenaje o goteo nasal posterior (DNP), a reflujo gastroesofágico (RGE) o a inflamación crónica de la vía aérea, como ocurre en el asma o en la bronquitis eosinofílica[13]. También son causa de tos crónica algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los β-bloqueantes, así como causas ambientales u ocupacionales. Además, la mayoría de pacientes con RGE, asma o DNP no padecen tos. Estas situaciones han obligado a reflexionar y a introducir un nuevo concepto: el de *síndrome de hipersensibilidad laríngea*[8,14]. A continuación vamos a repasar la información referente a la llamada tríada clásica como causa de tos crónica.

¿Cómo profundizamos en el estudio de la clásica tríada diagnóstica?

La mayoría de estudios y guías clásicas sobre tos crónica[7,15-17] recomiendan investigar y tratar sistemáticamente tres factores considerados desencadenantes clásicos de tos crónica: el RGE (en inglés *gastro-esophageal* o *gastro-oesophageal reflux*, en función de la ortografía británica o americana, y cuyos acrónimos son GERD y GORD, respectivamente), el DNP (en inglés *post-nasal drip*, cuyo acrónimo es PND, si bien más recientemente se utiliza el término UACS, acrónimo de *upper airway cough syndrome*) y el asma bronquial. La literatura hace referencia a estos cuadros clínicos con diferentes denominaciones que vale la pena consensuar para tener claro en todo momento de qué entidad hablamos (Tabla 1).

Tabla 1. Equivalencias entre las diferentes terminologías utilizadas en la literatura para hacer referencia a causas de cuadros de tos crónica

Tos con eosinofilia	Tos asociada a trastornos de la vía aérea superior
Asma eosinofílica	Drenaje nasal posterior**
Equivalente asmático*	Rinosinusitis crónica
Bronquitis eosinofílica	
Tos atópica***	
Rinitis alérgica	

*Acrónimo en inglés: CVA (*cough variant asthma*).

**Acrónimos en inglés: PND (*post-nasal drip*) y UACS (*upper airway cough syndrome*).

***Este término se utiliza eminentemente en la literatura asiática y de hecho es superponible al de bronquitis eosinofílica.

Durante las dos últimas décadas se han publicado trabajos que atribuían la tos crónica a estas tres posibilidades y que afirmaban que con un tratamiento etiológico adecuado se controlaba casi a la totalidad de los pacientes[18]. En un estudio publicado por Palombini en el año 1999, en el que se estudió a 87 pacientes no fumadores con tos de más de tres semanas de duración, la causa de la tos se consideró unifactorial en el 38,5% de los casos y multifactorial en el 61,5%[19]. Como causas más frecuentes de tos crónica (uni- o multifactorial) en la población caucásica se consideraban clásicamente el asma (58,9%), el DNP (57%), el RGE (41%), la bronquitis eosinofílica (7-20%), las bronquiectasias (17,9%) y la traquebroncomalacia (14,1%)[19,20]. La Tabla 2 resume las causas de tos crónica[1].

Tabla 2. Causas de tos crónica

Infecciones agudas traqueobronquiales (incluyendo tos ferina).
Infecciones crónicas: bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística.
Afecciones de la vía aérea: bronquitis crónica, traqueopatía osteocondroplásica, asma, goteo nasal posterior.
Enfermedades del parénquima pulmonar: fibrosis intersticial difusa, enfisema, sarcoidosis.
Tumores: carcinoma broncogénico, carcinoma bronquioloalvelolar, tumores de la vía aérea benignos, tumores mediastínicos.
Cuerpos extraños en la vía aérea.
Irritación del meato auditivo externo.
Enfermedades cardiovasculares: fallo ventricular izquierdo, infarto pulmonar, aneurisma aórtico.
Otras enfermedades: reflujo gastroesofágico o reflujo esofágicobronquial, divertículo de Zenker, acalasia, aspiración recurrente, suturas endobronquiales.
Fármacos: inhibidores de la enzima angiotensina, β-bloqueantes.

A continuación comentaremos la importancia de la tríada clásica en la génesis de cuadros de tos crónica.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

El RGE consiste en el paso del contenido gástrico al esófago. Sin embargo, la enfermedad por RGE requiere la presencia de lesiones en la mucosa esofágica o síntomas inducidos por el RGE[21]. En EE.UU. y Europa es una causa frecuente de tos crónica, pero en Asia su prevalencia es muy inferior (2% en Japón, 4,6% en China)[7].

La visión tradicional atribuye la tos por RGE a microaspiraciones bronquiales de material procedente del esófago. Esta teoría se basa en la observación de la disminución del pH traqueal coincidente con la disminución del pH esofágico en pacientes con tos crónica[4]. Estudios recientes, sin embargo, contradicen esta teoría[22]. Grabowski et al.[23] estudiaron la presencia de marcadores epiteliales en muestras de esputo inducido en pacientes con tos crónica atribuida a RGE y no encontraron diferencias en la celularidad de los grupos estudiados (21 casos y 20 controles). Sin embargo, sí encontraron en los pacientes con tos crónica una mayor concentración de proteínas producidas por células de la vía aérea, debido a un estrés mecánico directo o a estimulación epitelial refleja. Smith et al.[24], utilizando la técnica de pHmetría por impedancia intraluminal, demostraron que la tos se asociaba temporalmente a episodios de RGE, pero no observaron diferencias en episodios de reflujo o de esofagitis en pacientes con mayor o menor probabilidad de tos. En personas sanas la infusión de ácido en esófago no produce tos, pero sí en pacientes con tos crónica y RGE[25]. Todo ello, por tanto, apoya la teoría de que la relación entre RGE y tos es debida mayormente a un proceso mediado por fibras aferentes del nervio vago, vía sistema nervioso central[2,4]. El problema, sin embargo, radica en que los criterios de DeMeester para establecer el diagnóstico de RGE (pH inferior a 4 durante un 4% del tiempo de registro de la pHmetría) se establecieron para pacientes con RGE y pirosis, pero no se han validado para pacientes con RGE y tos crónica[4]. Con frecuencia, los pacientes han iniciado ya el estudio de tos crónica con una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ocasionalmente, algunos pacientes mejoran con tratamiento con IBP, pero los estudios aleatorizados no apoyan esta evidencia[26]. En caso de fracaso, se aconseja realizar una laringoscopia para descartar alteraciones estructurales orofaríngeas o laríngeas. A continuación, el gastroenterólogo debe decidir si procede realizar una esofagoscopia en función de la clínica del paciente. Si la endoscopia es normal o no procede

realizarla y el paciente no ha hecho una prueba terapéutica con IBP, se procederá a la misma. El paso siguiente será realizar una pHmetría por impedancia (menos fiable para el estudio del reflujo laringofaríngeo [RLF] debido a la presencia de aire en la faringe). La pHmetría orofaríngea se desaconseja, mientras que la manometría esofágica se realizará únicamente en pacientes escogidos. Actualmente se desaconseja el estudio sistemático con biomarcadores[27].

RGE y reflujo laringofaríngeo (RLF)

En el reflujo laringofaríngeo (RLF) el contenido gástrico refluye hasta la faringe (tracto aerodigestivo), por lo que causa síntomas extraesofágicos (tos crónica, disfonía, disfagia, mala digestión e incremento de la mucosidad faríngea, pudiendo en ocasiones asociarse a asma)[28]. En estos pacientes, la presencia de pepsina en saliva mostró un VPP del 81% y un VPN del 78% de que el paciente presentara RGE[29]. La detección de pepsina en la mucosa laríngea, por su parte, mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85% para la detección de RLF[30]. La detección de pepsina en esputo también es considerada por algunos autores una prueba sensible y no invasiva[28].

El daño a nivel laríngeo podría producirse por tres mecanismos distintos. Por un lado, el efecto lesivo del contenido ácido del RLF. Esta sería la interpretación más clásica y sencilla de asumir. Si así fuera, todos los pacientes tratados con IBP, fármacos que modifican el pH del contenido gástrico, mejorarían. La experiencia, sin embargo, descarta esta situación. Por tanto, debe tenerse en cuenta no únicamente el material de reflujo líquido, sino también el aerosolizado. El estudio de Wiener et al.[31] evidenció, mediante la colocación de una sonda en la laringe durante 24 horas, cambios del pH en relación con dichas partículas aerosolizadas. Además, Johnston et al.[32] demostraron que la pepsina gástrica era captada por las células del epitelio laríngeo incluso siendo el pH alcalino, por lo que la acción reductora de la acidez de los IBP, el tratamiento estándar de la tos crónica por RGE, tampoco sería en estos casos suficiente para controlar la clínica del paciente. Existen todavía limitaciones importantes en el conocimiento del efecto nocivo que tendría el insulto laríngeo, ya fuera mediante el efecto de partículas ácidas (líquidas o aerosolizadas) o por la captación de pepsina en medio alcalino; sin embargo, parece razonable pensar que, fuere cual fuere el mecanismo fisiopatológico, se produciría un daño sobre las fibras nerviosas del nervio vago que tapizan los tejidos laríngeos. A largo plazo, esto podría acarrear una disfunción de la laringe, manifestada clínicamente en forma de tos crónica neurógena, pero que el paciente expresaría con síntomas exclusivamente laríngeos, entre los que destacaría la tos[11].

DRENAJE (O GOTEO) NASAL POSTERIOR

La nariz produce de manera fisiológica 20-40 ml al día de secreciones que drenan la faringe. Se entiende por DNP la sensación de presencia de secreciones procedentes de las coanas (que producen sensación de mucosidad faríngea o de carraspeo). Puede ser debido a rinitis alérgica, rinosinusitis crónica y/o poliposis nasal. La rinosinusitis crónica es considerada por algunos la causa más frecuente de DNP[33]. La frecuencia de tos por DNP es variable en función de las series, oscilando entre el 8% y el 87%[21]. Si bien en el pasado esta era una entidad claramente establecida como causa de tos crónica, en la actualidad se discute si realmente se trata de un síndrome responsable de tos crónica, puesto que no existe un método objetivo para la evaluación de síntomas, no hay pruebas diagnósticas específicas y la mayoría de pacientes con DNP no presentan tos crónica[34]. Se ha sugerido que estímulos nasales aferentes podrían modular (vía sistema nervioso central) el reflejo de la tos de manera parecida a la patogenia descrita en el RGE[35]. A falta de una prueba específica, se ha venido utilizando para su diagnóstico de forma conjunta la anamnesis (obstrucción nasal posterior, rinorrea, alteración del olfato, rinoscopia, endoscopia, pruebas epicutáneas de alergia, rinomanometría anterior y radiografías de senos[21]). La tomografía computarizada (TC) de senos tiene un VPP del 80%, mientras que un VPN del 100%[19] se reserva para pacientes concretos con opciones quirúrgicas[21]. No debe extrañar que la rinoscopia tenga un VPP del 75% y un VPN del 81%[19], pues hay pacientes sin signos ni síntomas evidentes de DNP que responden al tratamiento con antihistamínicos anti-H1 y/o descongestivos nasales (DNP silente)[15]. Finalmente, la respuesta al tratamiento se acepta como un criterio diagnóstico de mayor valor[36].

ASMA Y BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

Hoy en día se acepta que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica; sin embargo, se distinguen claramente dos grandes fenotipos, el llamado *asma eosinofílica* (con frecuencia llamado *asma clásica* en la literatura) y el *asma no eosinofílica* o *neutrofílica*. El 75% de los pacientes con asma no eosinofílica presentan tos crónica moderada o grave. Además, suelen presentar mayor prevalencia de enfermedad por RGE y rinosinusitis crónica que los pacientes con asma eosinofílica[37]. El diagnóstico irá encaminado a establecer obstrucción bronquial reversible, variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) o hiperreactividad bronquial mediante la realización de una espirometría, la monitorización del FEM o una prueba de broncoprovocación (PBP), habitualmente con metacolina. Una PBP negativa permite en la práctica descartar el diagnóstico de asma[38]. Si es positiva, el VPP oscila entre el 60% y el 80%[21]. La aceptación del asma más como un cuadro de hiperreactividad bronquial que como una enfermedad con obstrucción variable al flujo lleva a incluir el concepto de *equivalente asmático* (*cough variant asthma*)[39], descrito por el grupo de Irwin en 1979[40]. En este caso, los antileucotrienos parecen ser más efectivos que en el asma clásica[41].

En 1989, Gibson et al.[42] describieron una serie de siete pacientes con tos crónica, eosinofilia en esputo inducido, ausencia de hiperreactividad bronquial y buena respuesta a los corticosteroides que llamaron *bronquitis eosinofílica* (BE). Al añadir al algoritmo de estudio de tos crónica la realización del esputo inducido, Brightling et al. observaron una prevalencia de esta entidad como causa de tos crónica del 13%[43]. Otros estudios han mostrado que su prevalencia oscila entre el 7% y el 33%[7]. En Asia en general su prevalencia parece ser más elevada que en Occidente[7,44]. En Japón se utiliza el término *tos atópica*, término superponible al de BE[7]. A diferencia del asma, no cursa con hiperreactividad bronquial. En individuos sanos una inhalación

profunda tiene un efecto broncoprotector que no existe en los pacientes con asma, que suelen mostrar broncoconstricción. En pacientes con BE, la secreción de prostaglandina E2 (PGE2), molécula broncodilatadora endógena, explicaría este fenómeno[44-46]. Las similitudes y diferencias entre estas entidades están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre diferentes enfermedades eosinofílicas de las vías aéreas

	Bronquitis eosinofílica	Asma eosinofílica	Equivalente asmático
Síntomas	Tos	Disnea, tos y sibilantes	Tos
Presencia de atopia	No	Sí	Sí
Hiperreactividad bronquial	No	Sí	Sí
Variabilidad del FEM	No	Sí	No
Eosinofilia en esputo	Sí	Sí	Sí
Respuesta a broncodilatadores	No	Sí	Sí
Respuesta a corticosteroides	Sí	Sí (si eosinofilia en esputo)	Sí (si eosinofilia en esputo)

Modificado de Morice[4] y Desai[39].

¿Del síntoma a la enfermedad?

Hoy todavía se reconoce que hasta dos tercios de los pacientes con tos crónica a los que se aplica el enfoque de la tríada diagnóstico-terapéutica no obtienen un tratamiento satisfactorio[13], residiendo la dificultad en el déficit de conocimiento de las afecciones de la vía aérea superior y el RGE y en la alteración del circuito neurológico de la tos[3]. Dado que la laringe es el órgano que dispone de mayor número de receptores de la tos, este órgano está mereciendo ahora la máxima atención, ya que se configura como el punto de cruce entre vía la aérea superior y el esófago, pero también porque cuando la acción tóxica lesiva se cronifica, la inervación de la zona puede quedar afectada. Desde la acepción del concepto de *tríada diagnóstica de tos crónica*[36], se ha pasado de una visión anatómica del problema (cada órgano afectado respondería de una manera particular ante los insultos que recibe) a una visión fisiológica de la tos crónica, con la que se pretende explicar el cuadro de la misma mediante una respuesta neurológica unitaria ante afecciones de distinto origen anatómico[2,47] pero que suelen tener una convergencia común: una laringe hipersensible que responde de manera exagerada ante ciertos estímulos[33]. A partir de aquí se introduce el concepto de *síndrome de hipersensibilidad tusígena*, en el que un mecanismo de respuesta común explicaría el fenómeno de la tos crónica, secundario a trastornos de distinto origen anatómico[14,34].

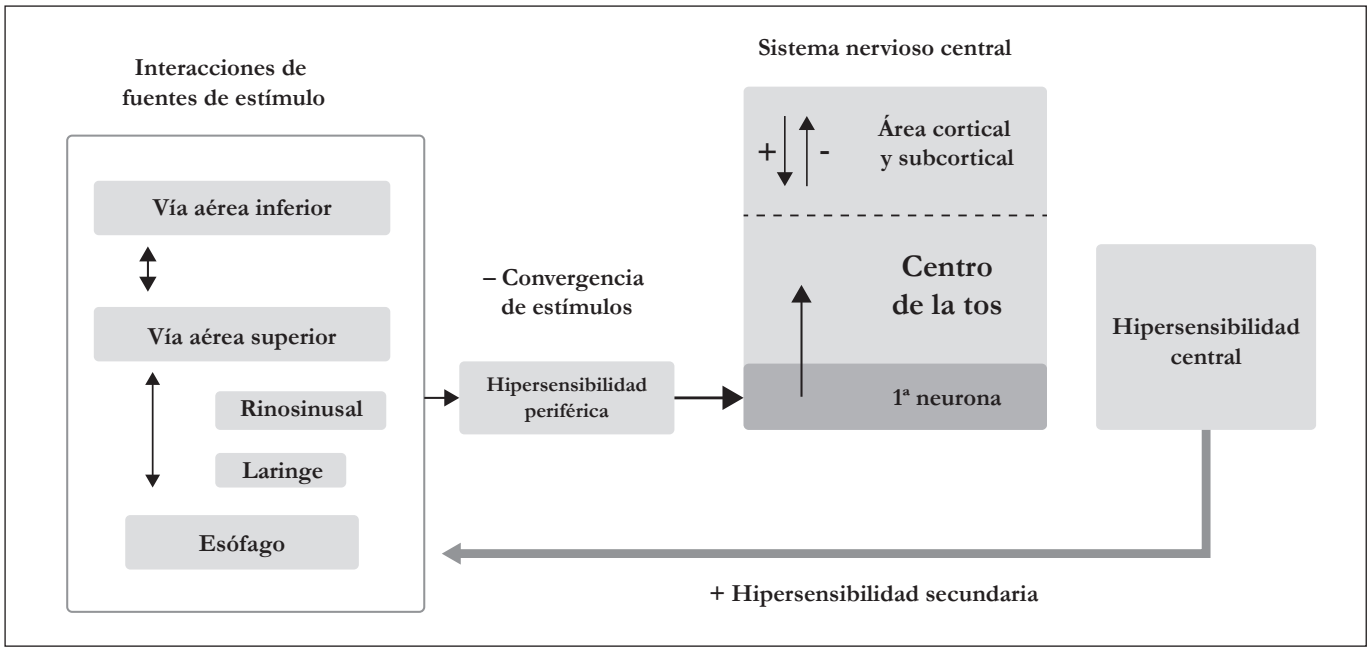
Las disfunciones en las dos estaciones clave del circuito reflejo de la tos, la periférica (tríada clásica) y la central (centro bulbar de la tos), configuran un nuevo concepto de la tos crónica como un trastorno neuropático a partir de una inflamación neurógena; esto presenta similitudes anatómicas y fisiopatológicas con el circuito neurológico del dolor crónico. Como ocurre con el dolor crónico, con el tiempo puede disminuir el umbral de respuesta del centro bulbar de la tos, por lo que pequeños estímulos tusígenos mecánicos, térmicos, químicos o incluso hablar, cantar o reír desencadenan episodios de tos invalidante, en ocasiones de larga evolución.

Fisiopatología de la tos crónica

La tos crónica puede aparecer aislada o como un síntoma más. Los mecanismos neurobiológicos en el dolor crónico y en la tos crónica son similares, y así, para una magnitud concreta de estímulo doloroso o tusígeno, el paciente con dolor crónico o tos crónica responde más intensamente que si fuera sano; es lo que se ha denominado *hipertusia* (similar a la hiperalgesia). En cambio, si el paciente recibe un estímulo no doloroso o tusígeno y responde excesivamente, entonces el estado se denomina *alodinia* o *alotusia*, respectivamente[1]. Hipertusia o alotusia son estados clínicos que se agrupan ahora bajo el concepto de *síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica*. La complejidad del circuito de la tos es incuestionable, porque desde el inicio diferentes estímulos pueden interactuar (Figura 2). El mecanismo neurológico de la tos humana se origina en una estimulación de las terminaciones de las neuronas que convergen en el centro de la tos. Los mecanismos del aumento de la excitabilidad del centro de la tos localizado en el SNC son tres: hipersensibilidades periférica, central y secundaria (Figura 2).

El fenómeno de la convergencia de estímulos periféricos diversos tiene aplicación práctica. Una vez se adquiere la hipersensibilidad central, se establece un mecanismo de mayor sensibilidad ante estímulos periféricos de escasa intensidad que puede ser el origen de la llamada *hipersensibilidad visceral*. Este fenómeno ha sido denominado *hipersensibilidad secundaria*.

Figura 2. Vías de retroalimentación de la tos



Modificado de Pacheco[3].

Enfoque terapéutico multidisplinar

La descripción detallada de los nuevos tratamientos de la tos crónica escapa a esta revisión; sin embargo, parece apropiado exponer brevemente las opciones terapéuticas de que se dispone en la actualidad. Los nuevos hallazgos sobre el reflejo de la tos y la interpretación de los síntomas que la acompañan apoyan la hipótesis de que la tos crónica puede ser multifactorial en origen y que, dentro de la diversidad de los mismos, la localización laríngea como afectación crónica del nervio vago constituye ahora un nuevo enfoque tanto del diagnóstico como del manejo de estos pacientes. A partir de aquí se introducen nuevas terapias, como la logopedia y el tratamiento con fármacos neuromoduladores[8].

Investigaciones recientes han logrado obtener resultados esperanzadores mediante el uso de la logopedia (rehabilitación vocal)[48]. El mecanismo en el que se basa se debe a la disminución de la sensibilidad del arco reflejo de la tos con disminución de la urgencia de toser y un aumento del umbral de la tos. Vertigan et al.[49] demostraron beneficios de la logopedia en un 88% de los casos frente a un 14% del grupo placebo. Por otro lado, parece ser vital el tratamiento (en ocasiones agresivo, si hace falta) del RGE en sus diversas modalidades (ácido, básico o con aerosol). Finalmente, se han venido introduciendo recientemente fármacos neuromoduladores, debido al efecto que pueden tener a diversos niveles sobre los receptores sensoriales. Teniendo en cuenta el hecho de que con frecuencia coinciden trastornos fisiopatológicos a distintos niveles, es recomendable en muchos casos desde el principio una pauta de tratamiento multifactorial. El lector puede encontrar una descripción detallada de las nuevas opciones terapéuticas en la excelente revisión de Pacheco et al.[50].

Bibliografía

1. Pacheco A, De Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutiérrez R, Naberan K, et al. Chronic Cough. Arch Bronconeumol. 2015;51:579–89.
2. Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK, Woo A, Phipps S, Ando A, et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. Cough. 2013;9:7.
3. Pacheco A. Chronic cough: from a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. Thorax. 2014;69:881–3.
4. Morice AH. Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:253–9.
5. Morice AH. Chronic cough: Epidemiology. Chron Respir Dis. 2008;5:43–7.
6. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. Chest. 2013;143:613–20.
7. Lai K, Pan J, Chen R, Liu B, Luo W, Zhong N. Epidemiology of cough in relation to China. Cough. 2013;9:18.
8. Pacheco A. Tos crónica. La necesidad de optimizar su tratamiento. Med Clin (Barc). 2016;147:248–9.
9. Worral G. Acute cough in adults. Can Fam Physician. 2011;57:48–51.
10. Dicpinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. Br J Pharmacol. 2011;163:116–24.

11. Dicpinigaitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. J Thorac Dis. 2014;Supl 7:S708–11.

12. Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: a reemerging infection. Am Fam Physician. 2013;88:507–14.

13. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al.; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J. 2004;24:481–92.

14. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. Cough. 2013;9:14.

15. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med. 2000;343:1715–21.

16. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al.; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:1S–23S.

17. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, Kastelik JA, Morice AH. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. Cough. 2013;9:2.

18. Woodcock A, Young EC, Smith JA. New insights in cough. Br Med Bull. 2010;96:61–73.

19. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest. 1999;116:279–84.

20. D'silva L, Hassan N, Wang HY, Kjarsgaard M, Efthimiadis A, Hargreave FE, et al. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. Can Respir J. 2011;18:144–8.

21. De Diego A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, et al. Tos crónica. Arch Bronconeumol. 2002;38:236–45.

22. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, Pearson J, Ward C, Kelsall A, et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. Chest. 2012;142:958–64.

23. Grabowski M, Seys S, Decraene A, Kasran A, Dilissen E, Barg W, et al. Airway inflammation in patients with chronic non-asthmatic cough. Thorax. 2013;68:125–30.

24. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. Gastroenterology. 2010;139:754–62.

25. Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. Neurogastroenterol Motil. 2008;20:119–24.

26. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. BMJ. 2006;332:11–7.

27. Gawron AJ, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Chronic cough: a gastroenterology perspective. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;21:523–9.

28. Johnston N, Dettmar PW, Strugala V, Allen JE, Chan WW. Laryngopharyngeal reflux and GERD. Ann N Y Acad Sci. 2013;1300:71–9.

29. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope. 2012;122:1312–6.

30. Jiang A, Liang M, Su Z, Chai L, Lei W, Wang Z, et al. Immunohistochemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2011;121:1426–30.

31. Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. J Voice. 2009;23:498–504.

32. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. Laryngoscope. 2007;117:1036–9.

33. Sandhu GS. The larynx in cough. Cough. 2013;9:16.

34. Morice AH. Post-nasal drip syndrome--a symptom to be sniffed at? Pulm Pharmacol Ther. 2004;17:343–5.

35. Plevkova J, Antosiewicz J, Varechova S, Poliacek I, Jakus J, Tatar M, et al. Convergence of nasal and tracheal neural pathways in modulating the cough response in guinea pigs. J Physiol Pharmacol. 2009;60:89–93.

36. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, Irwin RS. An empiric integrative approach to the management of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:222S–231S.

37. Simpson JL, Blanes KJ, Ryan NM, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. Asian Pac J Allergy Immunol. 2014;32:67–75.

38. Guía Española para el Manejo del Asma 4.0 (GEMA) 2015. [Consultado: 22/07/2016]. Disponible en: http://www.gemasma.com/.

39. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:123–30.

40. Corrao WM, Braman SS. Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N Eng J Med. 1979;300:633–7.

41. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. J Asthma. 2002;39:291–7.

42. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet. 1989;1:1346–8.

43. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:406–10.

44. Gibson PG, Simpson JL, Ryan NM, Vertigan AE. Mechanisms of cough. Curr Opin Allergy Immunol. 2014;14:55–61.

45. Sastre B, Fernández-Nieto M, López E, Gámez C, Aguado E, Quirce S. PGE(2) decreases muscle cell proliferation in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2011;95:11–8.

46. Sastre B, Del Pozo V. Role of PGE2 in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. Mediators Inflamm. 2012;2012:645383.

47. Lavinka PC, Dong X. Molecular signaling and targets from itch: lessons for cough. Cough. 2013;9:8.

48. Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. Cough. 2010;6:5.

49. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. Thorax. 2006;61:1065–9.

50. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. Arch Bronconeumol. 2013;49:151–7.