

## Estudio y diagnóstico de la tos crónica en el adulto

A. de Diego Damiá y M. Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

### Introducción

El escaso interés que, desde siempre, ha promovido en nuestra especialidad el estudio clínico e investigación de la tos, a diferencia de otros fenómenos similares como son la hiperreactividad bronquial o el broncospasmo, se debe fundamentalmente a su inespecificidad semiológica en el ámbito de las enfermedades respiratorias. No es de extrañar, pues, que hasta no hace demasiado tiempo, todavía se podía leer en los textos médicos que la tos sólo era un signo vulgar y común a todas las enfermedades del aparato respiratorio<sup>1,2</sup>.

En los últimos años, sin embargo, se ha producido un cambio en el interés por este proceso, y prueba de ello es el incremento progresivo no sólo en el número sino también en la calidad de los trabajos relacionados con el estudio de la tos. El origen de este cambio se debe, en nuestra opinión, tanto al desarrollo científico de algunas áreas –fundamentalmente, la neurofisiología respiratoria– como a la introducción de nuevas técnicas de estudio en los laboratorios (inmunohistoquímica, pruebas de provocación, etc.) que han permitido transformar un concepto exclusivamente diagnóstico de la tos, como expresión semiológica de la patología respiratoria, en una visión más funcional de un proceso necesario en los mecanismos de defensa respiratoria. La función primordial de la tos, además de facilitar la eliminación de las secreciones respiratorias, es la protección de las vías aéreas frente a la inhalación de sustancias irritantes o aspiración de cuerpos extraños. Los avances en la investigación del reflejo de la tos han servido, desde un punto de vista práctico, para establecer las bases sobre las que orientar el diagnóstico y tratamiento de la tos, especialmente cuando su aparición es la expresión patológica de alguna enfermedad<sup>3</sup>.

Al interés científico que debiera motivar cualquier aspecto de nuestra labor profesional, hay que añadir la importancia socioeconómica que la tos supone en la práctica clínica diaria. La tos es una de las principales causas de consulta médica y consumo farmacéutico. En

los estudios realizados en nuestro país, la tos representa un motivo frecuente de consulta especializada de neumología, lo que supone el 10-20% de la actividad realizada en el ámbito extrahospitalario<sup>4</sup>. En los niveles asistenciales primarios, el porcentaje aún puede ser mayor en algunos períodos del año, pero en su mayoría se deben a procesos de corta evolución, generalmente infecciones respiratorias virales, en los cuales la tos desaparece en pocos días.

El criterio temporal que define la tos crónica es su persistencia durante más de 3 semanas. Este límite, establecido por Irwin et al<sup>5</sup>, tiene su origen en el plazo de tiempo en el cual desaparece la tos en la mayoría de las infecciones respiratorias. Otros autores<sup>6</sup> han propuesto utilizar un plazo de al menos 8 semanas con el fin de descartar algunos casos de persistencia más tardía. La duración de la tos es, precisamente, el motivo principal que hace temer al enfermo de la importancia de su causa y, por tanto, el origen más frecuente de la consulta médica<sup>7</sup>. En la presente revisión nos hemos limitado al estudio, diagnóstico y manejo de la tos crónica del adulto, tal como ha sido definido por Irwin et al<sup>5</sup>. Antes de iniciar la descripción de las causas de la tos crónica y el esquema o algoritmo diagnóstico que debemos utilizar en la práctica clínica, es necesario conocer las bases y métodos de estudio que han permitido su elaboración.

### Neurofisiología de la tos

La tos es un reflejo neurológico, provocado en ocasiones de forma voluntaria, que consiste, esencialmente, en la generación y expulsión brusca de flujos respiratorios elevados con el fin de movilizar las secreciones o partículas que han estimulado su inducción. La salida violenta del flujo aéreo se ve acompañada de la producción sonora de los ruidos que caracterizan el signo de la tos. El reflejo tusígeno, al igual que otros reflejos neurológicos, está formado por la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores.

Los receptores de la tos pertenecen en su mayoría al grupo de receptores irritantes de adaptación rápida (RAR), localizados en el interior del epitelio respiratorio, y formados por fibras nerviosas mielínicas de pequeño diámetro (A $\delta$ )<sup>8</sup>. Este tipo de receptores abunda especialmente en la laringe, la pared posterior de la tráquea, la carina y los bronquios principales, disminuyen-

Trabajo subvencionado con Beca FISS 99/0739.

Correspondencia: Dr. A. de Diego Damiá.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 10-9-1999; aceptado para su publicación: 2-11-1999.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 208-220)

do su densidad en las divisiones inferiores del árbol respiratorio<sup>9</sup>. Desde el punto de vista histológico, sólo se han podido demostrar otras localizaciones en la faringe posterior, si bien se da por hecho que deben existir también receptores en el canal auditivo externo, los senos paranasales, el diafragma, la pleura o el pericardio, ya que su estimulación es capaz, en algunas ocasiones, de producir la tos.

El área laríngea constituye la zona más sensible y reflexógena debido a su concentración mayor de receptores. Los principales estímulos en esta zona son mecánicos o por soluciones acuosas. La actividad de los receptores laríngeos se ve muy influenciada por el estado de alerta y disminuyen con el sueño o tras la anestesia. A raíz de los estudios realizados en pacientes trasplantados de pulmón<sup>10</sup> en los que sólo persiste la sensibilidad laríngea, se ha podido observar que su contribución en la tos podría ser menor de lo que se suponía e inferior a la de los receptores bronquiales. Las diferencias sensoriales registradas entre las distintas localizaciones de los receptores son derivadas del tipo de estímulo inductor. Los receptores traqueobronquiales responden tanto a los estímulos químicos como a los de tipo mecánico, mientras que la tos inducida a través de receptores laríngeos o faríngeos se provoca fundamentalmente por estímulos de carácter mecánico, lo que explica la naturaleza de la tos que acompaña al goteo nasal posterior. El empleo de sustancias inductoras de tos, como la capsaicina, ha servido para distinguir la naturaleza y localización de algunos receptores; gracias a los estudios realizados en pacientes laringectomizados<sup>11</sup>, se conoce que los receptores sensibles a capsaicina son predominantemente de localización traqueobronquial. La adaptabilidad frente a estímulos repetidos varía en

función del tipo de receptores estimulados; así, los receptores laríngeos y traqueales no presentan fenómenos de taquifilaxia o acomodación, justificando su mayor irritabilidad y repetibilidad frente al estímulo de los receptores bronquiales.

El desarrollo reciente de las técnicas de inmunohistoquímica nos ha permitido conocer mejor el funcionamiento de los receptores de la tos. Las terminaciones de las fibras A $\delta$  se localizan en las uniones estrechas de las células epiteliales, en su región basal, y se tiñen con marcadores para la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina (CGRP)<sup>12</sup>. Su activación libera localmente taquicininas y neurocininas. Estos mediadores, al igual que ocurre en el asma, son el origen de los procesos de vasodilatación, exudación, daño epitelial y secreción glandular que definen la inflamación neurogénica y cuya interacción con la tos no está aún bien definida (fig. 1).

Las fibras A $\delta$  transmiten, de forma independiente al desarrollo de inflamación, los impulsos aferentes que desencadenan la tos. Estos mismos estudios han servido para demostrar que la frecuencia de la tos no depende tanto del número de receptores como de su sensibilidad o cantidad de neuropéptidos que contienen<sup>13</sup>.

El segundo tipo de receptores sensoriales relacionados con la tos lo constituye las fibras C, no miélicas. En el momento actual, no existe todavía un acuerdo sobre cuál es la función definitiva de estos receptores en el origen de la tos. Los estudios que apoyan la participación de las fibras C en la inducción de tos están basados en el efecto tusígeno provocado tras la inhalación de capsaicina, un conocido estimulante de dichos receptores en otros sistemas orgánicos<sup>14</sup>. La acción de este vaniloide en las vías aéreas respiratorias no es, sin embargo, tan específica y su administración podría actuar

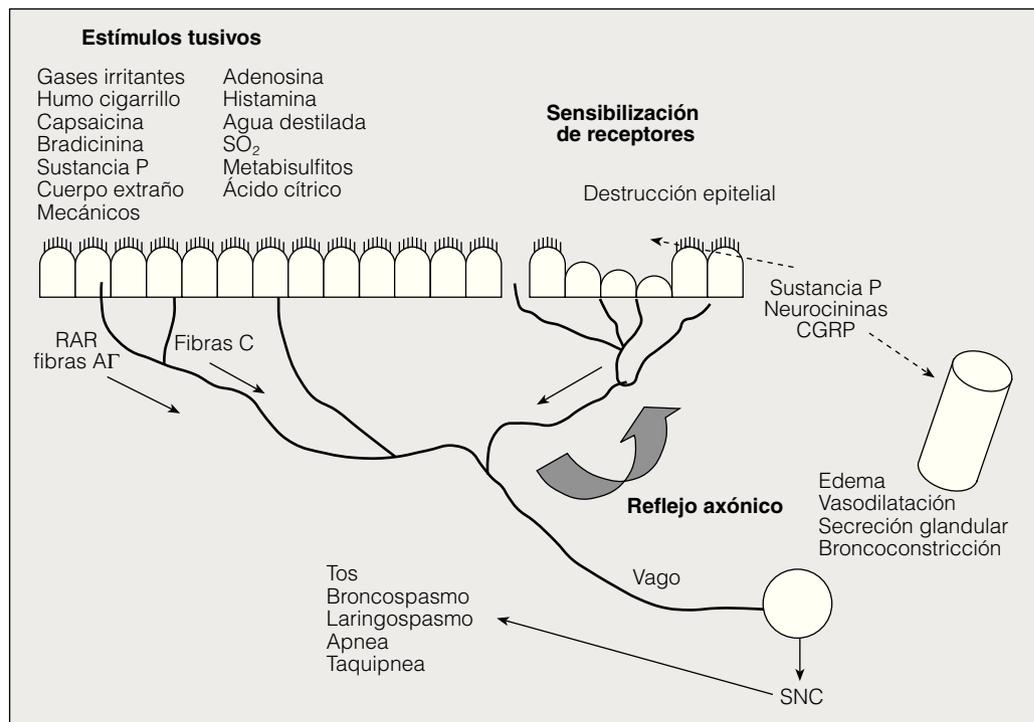


Fig. 1. Esquema del mecanismo reflejo de la tos. RAR: receptores de adaptación rápida; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; SNC: sistema nervioso central.

también sobre los receptores de adaptación rápida, supestando a través de reflejos axónicos producidos por la liberación de mediadores como las neurocininas<sup>15</sup>. Esta hipótesis contrasta con los resultados de otros estudios que demuestran cómo la tos inducida por capsaicina no se ve disminuida tras la administración previa de inhibidores de las taquicinas, ni la inhalación de neurocininas en sujetos sanos es capaz de provocar la tos. En trabajos más recientes, que analizan la exudación plasmática en las vías aéreas mediante la determinación de alfa<sub>2</sub>macroglobulina en esputo inducido, tampoco se ha podido demostrar un aumento en la expresión de la inflamación neurogénica tras la inhalación de capsaicina<sup>16</sup>. No se descarta que el estímulo sobre los RAR pueda ser independiente de la actuación de las neurocininas.

Las vías nerviosas aferentes del reflejo de la tos están formadas principalmente por el nervio vago y laríngeo superior que conducen el estímulo hacia la médula dorsal. Otras vías de conducción como el trigémino, el glossofaríngeo o el nervio frénico son muy infrecuentes. La sensibilidad aferente de laringe se recoge fundamentalmente a través de la rama interna del laríngeo superior, mientras que la porción subglótica y traqueal superior transcurre por el nervio recurrente. Aunque tradicionalmente se ha dicho que la laringe es el lugar más sensible para la producción de tos, en algunos estudios experimentales se ha observado que el bloqueo de ambos nervios laríngeos no sólo no provoca una inhibición sino que se facilita y aumenta el reflejo de la tos inducido en otras localizaciones<sup>17</sup>.

La existencia de un área cerebral reguladora de la tos, al igual que ocurre con el vómito o la respiración, no ha podido ser demostrada. Desde el área bulbar, los impulsos eferentes se dirigen, por un lado, hacia la musculatura laríngea y traqueobronquial a través del nervio vago y, por otro, a los músculos intercostales, el diafragma, la pared abdominal y el suelo pélvico por los nervios espinales C3-S2 y el nervio frénico. La tos comienza con una inspiración profunda debida a la contracción del diafragma y los músculos inspiratorios accesorios que actúan sinérgicamente con los músculos abductores de las vías aéreas superiores. La fase siguiente, compresiva, se produce por la activación conjunta de los músculos espiratorios y aductores laríngeos que mantienen la glotis cerrada. Es precisamente el cierre de la glotis lo que diferencia esta fase de otras maniobras de espiración forzada y facilita la producción de flujos espiratorios más elevados. No obstante, el cierre de la glotis no es necesario para la producción de la tos, de ahí que este reflejo persista en pacientes con traqueotomía. Esta fase dura alrededor de 0,2 s. De acuerdo con las relaciones fuerza-velocidad, la ausencia de flujo debido al cierre de la glotis permite aumentar la fuerza muscular y, por tanto, la presión generada, que llega a ser de hasta 300 cmH<sub>2</sub>O. Durante esta fase, el diafragma mantiene su actividad de forma tónica.

La tercera fase, expulsiva, consiste en la relajación de los músculos aductores y el diafragma, produciéndose la abertura de la glotis. El pico de flujo espiratorio que se genera en esta fase representa la suma del flujo que

sale a través de las vías aéreas periféricas, comprimidas por las altas presiones pleurales, y el volumen de gas que sale de las vías aéreas superiores. En los registros fonográficos realizados por Yanagihara<sup>18</sup> se ha observado que durante la fase expulsiva de la tos se producen dos sonidos consecutivos que corresponden a 2 períodos distintos. El primero, con una duración de 50 ms, corresponde a la abertura de la glotis y es el más ruidoso; se genera como consecuencia de los altos flujos (11 l/s). Tras este período, se produce una estabilización con la glotis abierta, sin ruido, que dura aproximadamente 200-500 ms, durante la cual se mantiene un flujo constante de 3-4 l/s. El primer sonido se origina en la parte más periférica de las vías aéreas, donde el flujo laminar se convierte en turbulento, provocando la vibración de la pared bronquial y el tejido pulmonar adyacente. Esta fase depende del grado de compresión dinámica de las vías aéreas. El segundo ruido, después del período de silencio, depende esencialmente de la vibración de las cuerdas vocales y estructuras laríngeas.

### Métodos de estudio de la tos

El estudio de la tos, limitado hasta hace pocos años a las diferencias en sus características fonográficas o signos acompañantes (expectoración) se ha visto modificada con el desarrollo de técnicas de laboratorio a partir del mejor conocimiento de la neurofisiología del reflejo tusígeno.

La investigación de los receptores y las vías aferentes nos ha permitido analizar los mecanismos fisiopatológicos que inciden en la aparición de tos en las enfermedades respiratorias, especialmente en aquellas que guardan relación con otros procesos que se originan en receptores similares, como es el caso de la broncoconstricción.

El estudio de la sensibilidad de la tos se realiza fundamentalmente mediante las técnicas de provocación con inhalantes. Las sustancias utilizadas pueden clasificarse en tres grupos: *a*) ácido cítrico y ácidos orgánicos relacionados (tartárico, acético); *b*) capsaicina y vaniloides relacionados, y *c*) soluciones hipotónicas (agua destilada).

El ácido cítrico fue el primer agente tusígeno utilizado en los laboratorios clínicos. El mecanismo de estimulación se debe al cambio del pH en la capa acuosa de las vías aéreas respiratorias. Los receptores sensibles a la inhalación del ácido cítrico son predominantemente de localización laríngea. El inconveniente principal de este método, debido a la taquifilaxia que produce, es la imposibilidad de realizar curvas dosis-respuesta así como el hecho de que su inhalación también produce broncospasmo<sup>19</sup>.

La capsaicina es un vaniloide que se obtiene del extracto picante de la pimienta roja. En concentraciones altas es un potente irritante y provoca quemazón cuando se aplica directamente sobre la piel o mucosas. Aunque su lugar de acción no ha sido definitivamente establecido, se cree que la capsaicina actúa fundamentalmente en las fibras C no mielinizadas quimiosensibles, donde produce un aumento concentración-dependiente en la

permeabilidad de la membrana al  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^{++}$ , facilitando la conducción neuronal y la liberación local de neuropéptidos. Produce taquifilaxia y a dosis altas puede originar muerte celular. Asimismo, se postula que debe existir un receptor específico dado que su acción puede ser inhibida por un antagonista específico como es la capsazepina.

La capsaicina administrada por vía inhalatoria es un potente estimulante de la tos que produce también salivación y dolor retrosternal. Su utilización en el laboratorio como método de estudio de la sensibilidad de los receptores de la tos se debe a los estudios de Collier y Fuller en 1984 en los que se analizaban los efectos antitusígenos del cromoglicato disódico<sup>20</sup>. La forma de administración depende del tipo de estudio. En los trabajos epidemiológicos, donde es importante el control voluntario de la tos y el efecto de aprendizaje, sólo se realiza una o dos inhalaciones como máximo. El método de inhalación única fue el origen de los estudios para describir los valores de normalidad en población sana, así como datos de su repetibilidad<sup>21</sup>. En 1992, Midgren et al<sup>22</sup> publican un estudio en el que demuestran que la administración repetida de capsaicina en individuos sanos carece de efectos secundarios y no produce broncospasmo. Los efectos tusígenos aparecen a los 30 s de su administración y la frecuencia de la tos es dependiente de la dosis. El método consiste en la inhalación mediante respiración única desde un volumen residual hasta la capacidad pulmonar total de concentraciones crecientes de capsaicina (0,49-1.000  $\mu\text{M}$ ) con un intervalo de 1 min entre cada una de ellas. La respuesta se mide por el número de toses provocadas durante los 30 s posteriores a la inhalación. El test termina cuando alguna concentración produce 5 o más toses o cuando se alcanza la dosis máxima. Se calcula para cada sujeto la concentración capaz de producir 2 y 5 toses ( $C_2$  y  $C_5$ , respectivamente). Estos valores, que miden el umbral de sensibilidad, se expresan de forma logarítmica que se ajusta mejor a su distribución en la población sana.

Los estudios realizados hasta el momento para determinar los valores de referencia en la población sana aún son insuficientes. La falta de estandarización en la metodología utilizada en los distintos laboratorios y el escaso número de sujetos justifica la variabilidad en los resultados publicados. Los valores medios de  $C_2$  y  $C_5$  obtenidos en nuestro laboratorio<sup>23</sup> en individuos sanos son, respectivamente,  $85,4 \pm 18,4 \mu\text{M}$  y  $236 \pm 28 \mu\text{M}$ , no observando diferencias, en contra de otros autores<sup>24,25</sup>, en el umbral de sensibilidad en función del sexo o la edad.

Las principales utilidades de este método son tanto el estudio diferencial de los pacientes con tos crónica como su valoración y seguimiento en el tiempo. Choudry et al<sup>26</sup> observaron, en una muestra de 363 individuos, que los pacientes con tos no productiva presentaban una sensibilidad mayor a la capsaicina ( $\text{Log } C_5$ : 1,16) que los pacientes con tos productiva ( $\text{Log } C_5$ : 1,54) o los sujetos sanos ( $\text{Log } C_5$ : 1,78). Este aumento en la sensibilidad también existe en pacientes que toman inhibidores de la IECA, después de una infección viral o enfermos con reflujo gastroesofágico<sup>27</sup> (RGE). Por el contrario, y aquí

radica el posible valor discriminativo de esta prueba, en pacientes con asma o EPOC no se han podido demostrar cambios en el umbral de sensibilidad, indicando que el reflejo de la tos y la broncoconstricción siguen cursos distintos<sup>28</sup>. En un estudio realizado en nuestro laboratorio<sup>23</sup> encontramos diferencias significativas en el umbral de sensibilidad ( $C_5$ ) entre individuos sanos y pacientes con tos crónica asociada al RGE ( $25 \pm 9 \mu\text{M}$ ) o tos-equivalente asmático ( $60 \pm 18 \mu\text{M}$ ), pero no en sujetos con tos inducida por goteo nasal posterior ( $144 \pm 45 \mu\text{M}$ ).

Al igual que ocurre con la hiperreactividad bronquial, resulta difícil conocer si la hipersensibilidad de los receptores tusígenos es una alteración secundaria, debida a otra patología, o es, *per se*, la causa de la tos. La hipótesis propuesta por Karlsson, en 1993, apunta a la hipersensibilidad de los receptores como el origen de la tos en pacientes con rinitis o tos asociada al reflujo, a diferencia de lo que ocurriría en el asma, en la cual la tos sería una manifestación secundaria a la producción local de prostaglandinas o bradicininas<sup>29</sup>. En este sentido, algunos estudios<sup>28</sup> demuestran que el tratamiento con indometacina o un inhibidor de tromboxano (OKY046) aumenta el umbral de la tos inducida por capsaicina en los pacientes asmáticos. En algunos individuos sanos o pacientes asmáticos, la inhalación de capsaicina puede producir una broncoconstricción leve como consecuencia de un reflejo colinérgico<sup>10</sup>. La aplicación directa de capsaicina en las fosas nasales provoca sensación de quemazón y estornudos que son inhibidos con la administración de anticolinérgicos.

La utilización de estos métodos de provocación de la tos ha constituido hasta el momento la base de los ensayos clínicos farmacológicos; sin embargo, dadas las diferencias entre los distintos receptores estimulados en función del método utilizado, diversos autores han propuesto ya la utilización de situaciones patológicas frecuentes, como las infecciones respiratorias virales para el estudio de la eficacia de los fármacos antitusivos.

La expresión final de la tos la constituye su manifestación acústica y corresponde al brazo final del reflejo. La descripción y caracterización del sonido de la tos ha sido la principal utilidad diagnóstica de este signo. No es de extrañar que en el idioma inglés el término *cough* se corresponda con el sonido producido al toser. Los esfuerzos realizados en este campo derivan principalmente de la cuantificación de la señal acústica<sup>30</sup>. Los dispositivos de registro portátiles de 24 h con casete utilizan un micrófono unidireccional asociado a un EMG de superficie. La señal de la tos se identifica como un esfuerzo espiratorio rápido que coincide con el pico de sonido. Este tipo de registros sólo mide la frecuencia de la tos y se utiliza en la práctica clínica para medir los cambios inducidos por los fármacos en el número de episodios diarios de la tos<sup>31</sup>. Otros dispositivos más complejos se han ido desarrollando en los últimos años y permiten digitalizar el sonido, la transformación rápida de Fourier de la señal acústica ha servido para obtener información acerca de la intensidad de la tos y conocer los dos sonidos que forman la tos. Su utilidad en el estudio clínico aún no ha sido probada y sólo se emplea

en laboratorios de investigación especializados o en contados ensayos clínicos farmacológicos. Desgraciadamente, en la mayoría de los trabajos, aún se recurre a la valoración subjetiva por parte del enfermo.

### Diagnóstico de la tos crónica

El estudio del reflejo de la tos tuvo su aplicación práctica a partir del año 1977, cuando Irwin et al<sup>32</sup> propusieron un protocolo diagnóstico de la tos crónica basado en el arco aferente del reflejo. Este protocolo, que denominaron «anatómico», ha modificado las pautas diagnósticas y terapéuticas que hasta entonces se venían utilizando en la práctica clínica en el manejo de los pacientes con tos crónica.

La utilidad de este producto en su capacidad diagnóstica ha sido ampliamente evaluada. En un estudio realizado por el mismo grupo en una muestra de 49 pacientes con tos crónica se pudo establecer un diagnóstico definitivo en el 100% de los casos<sup>5</sup>. En esta serie, las causas más frecuentes de tos fueron: goteo nasal posterior (29%), asma (25%) y RGE (10%); en un 18% coexistían los dos primeros procesos.

Otros estudios posteriores<sup>6,33-36</sup> no ofrecieron resultados tan espectaculares, si bien, y analizados en su totalidad, la sensibilidad del algoritmo se sitúa entre el 88 y el 100%, con un éxito en la terapéutica específica entre el 84 y el 98% de los casos<sup>37-39</sup>. La validación de este protocolo se ha desarrollado en al menos 11 trabajos publicados, siete de los cuales fueron desarrollados de manera prospectiva<sup>6,32,34,35,37-39</sup>.

En 1998, en una reunión de expertos del American College of Chest Physicians<sup>40</sup>, se propuso un algoritmo diagnóstico muy similar al propuesto por Irwin<sup>5</sup> y que consta de los siguientes pasos (fig. 2):

1. Historia clínica y exploración física orientada a recoger los síntomas o signos relacionados con la localización de receptores aferentes: laringe, tráquea, bronquios, senos paranasales, faringe, pleura, estómago, pericardio y diafragma.

2. Los pacientes fumadores, o en tratamiento con fármacos capaces de producir tos (IECA), deben ser evaluados al menos 4 semanas después de su retirada.

3. En los sujetos no incluidos en el grupo anterior o en los que persista la tos a las 4 semanas de retirar el tratamiento, se realizará en primer lugar una radiografía de tórax. La existencia de una radiografía de tórax normal permite excluir de inicio algunas enfermedades como el carcinoma broncogénico, la sarcoidosis o la fibrosis pulmonar. Sólo en aquellos casos en los que la tos persista a pesar de completar el protocolo y descartar otras causas se realizará una fibrobroncoscopia para excluir aquellos pacientes con lesiones endobronquiales no visibles radiológicamente.

4. Las pruebas siguientes se realizarán en función de los datos orientativos en la historia clínica y encaminados al diagnóstico de las tres causas más frecuentes; goteo nasal posterior, asma y reflujo gastroesofágico.

5. La radiografía de los senos paranasales, a falta de estudios sobre la rentabilidad de la TAC de senos, junto con la exploración física, permiten establecer inicialmente el diagnóstico de goteo nasal posterior. La sospe-

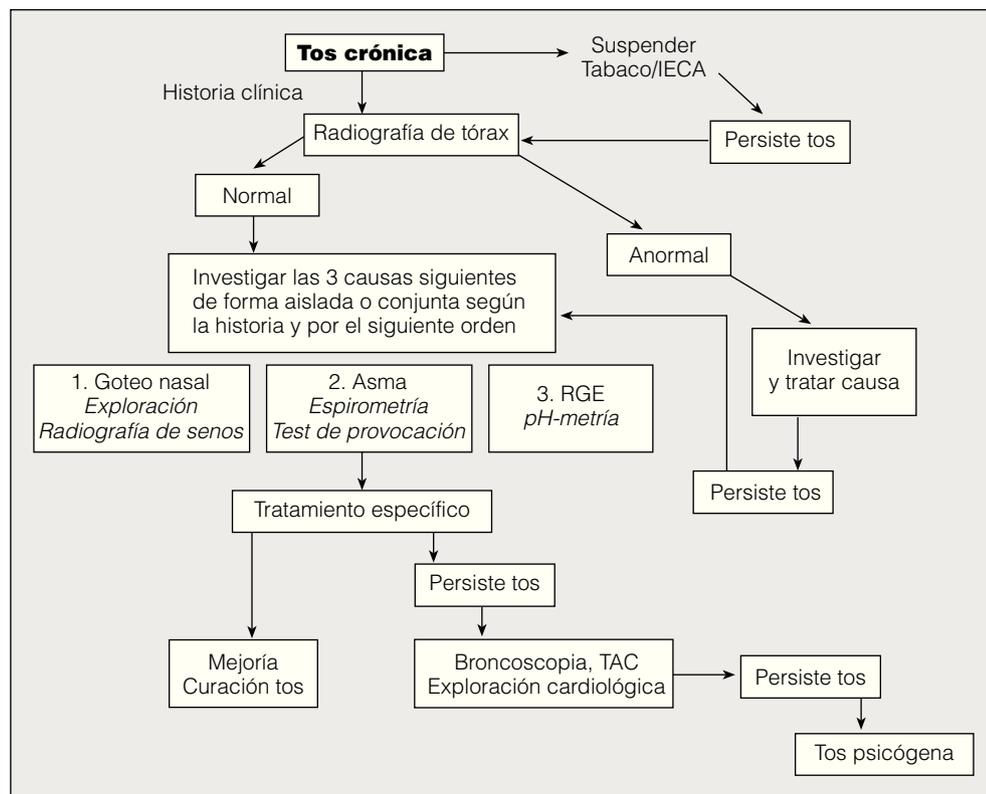


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica propuesto por el Panel del Consenso del American College of Chest Physicians<sup>41</sup>.

cha inicial viene dada bien porque los pacientes describen una sensación de mucosidad o goteo en la faringe posterior, por la necesidad de limpiar frecuentemente su garganta, o bien si la exploración muestra una secreción mucosa abundante posterior. El diagnóstico definitivo, al igual que en el resto de los procesos, sólo se determina tras la respuesta terapéutica.

6. En los casos de sospecha clínica de asma o cuando no exista un diagnóstico inicial de otras causas se solicitará un estudio funcional respiratorio con espirometría forzada y prueba broncodilatadora. En caso de ser normal, se realizará un test de provocación bronquial inespecífica. El diagnóstico de asma requiere la presencia de una clínica de sibilancias o tos y, al menos, una prueba objetiva positiva.

7. La realización de pruebas diagnósticas de RGE sólo se realizará en caso de pacientes con tos no atribuibles a las otras dos causas y que no presenten síntomas claros de reflujo; en los sujetos con síntomas de reflujo (dolor retrosternal, pirosis, regurgitación), el diagnóstico se establece por la clínica y la respuesta terapéutica. La pH-metría esofágica de 24 h es el método de elección para el diagnóstico de tos asociada al RGE. La endoscopia digestiva o el esofagograma con bario sólo están indicadas en casos aislados (complicaciones, duda diagnóstica, etc.).

8. El diagnóstico sólo es definitivo después de una terapia adecuada. La ausencia de respuesta a una terapia específica excluye su diagnóstico, por ello es esencial determinar previamente la existencia de varias causas asociadas. Hay que tener en cuenta que hasta un 19-26% de los casos presentan varias causas de tos. En aquellos casos en que la tos no desaparece, pero mejora, es importante prolongar el tratamiento hasta su erradicación.

9. La falta de respuesta al tratamiento obliga a investigar causas más infrecuentes de origen cardíaco, endobronquial o del área otorrinolaringológica mediante las pruebas específicas.

La aportación fundamental de este protocolo ha sido delimitar el estudio a las tres enfermedades más frecuentes que se asocian a la tos crónica: asma, goteo nasal posterior y RGE<sup>5</sup>. La frecuencia individual o combinada de cada una de ellas es variable según los estudios publicados<sup>5,6,32-39</sup>. Así, la frecuencia de goteo nasal posterior como causa de tos crónica varía entre el 8 y el 87%, el asma entre el 20 y el 33% y el RGE entre el 10 y el 21%.

La utilidad de cada uno de sus pasos es difícil de analizar individualmente. En general, el valor predictivo de la historia clínica en el diagnóstico inicial de la tos en cada una de estas entidades es muy bajo<sup>41</sup>. La única diferencia clínica significativa que ha sido descrita es la falta de asociación entre la tos paroxística y el asma. En estudios multivariantes no se ha encontrado ninguna relación entre las características clínicas o temporalidad de la tos y el diagnóstico específico<sup>34</sup>.

La utilidad de las pruebas diagnósticas propuestas en el protocolo es, en general alta (tabla I)<sup>33,42-44</sup>; pero quizá la rentabilidad mayor se obtiene cuando las pruebas son negativas. La presencia de una pH-metría esofágica negativa o un test de histamina negativo excluye prácticamente el diagnóstico de reflujo o asma como causa de la tos<sup>33,44</sup>. Desgraciadamente, no es posible determinar siempre el valor predictivo negativo al final del tratamiento ya que no todos los pacientes reciben tratamiento empírico para todas las causas.

El esquema diagnóstico utilizado por Irwin et al<sup>32</sup> ha servido de origen para otros protocolos publicados. Debido a la elevada incidencia del goteo nasal posterior en las series publicadas, Pratter et al<sup>37</sup> propusieron que se iniciara siempre el estudio con un tratamiento empírico con antihistamínicos y descongestionantes nasales.

La investigación de los mecanismos patogénicos, y en concreto la inflamación de las vías aéreas, en las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian a la tos crónica ha promovido el desarrollo de nuevas técnicas y procedimientos diagnósticos hasta ahora no incluidos en el esquema anterior. El estudio de los componentes celulares y solubles del esputo<sup>45,46</sup>, así como la medición del óxido nítrico inhalado<sup>47</sup>, son algunas de las técnicas que se han empezado a utilizar en el diagnóstico y manejo de los pacientes con tos crónica. Su aportación, al igual que ocurre en el asma, abre nuevas vías de estudio.

## Causas específicas de tos crónica

### Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es un proceso fisiológico común que ocurre varias veces al día en los individuos sanos; en condiciones normales, estos episodios se producen después de las comidas y desaparecen de forma rápida sin necesidad de tratamiento. La enfermedad por RGE tiene lugar cuando éste se acompaña de síntomas

TABLA I  
Capacidad diagnóstica de las pruebas utilizadas en el algoritmo diagnóstico de la tos

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Radiografía de tórax	100	54-76	36-38	100
TAC senos	97-100	75-79	57-81	90-100
Test de provocación bronquial	100	67-95	33-88	100
pH-metría esofágica	100	66-100	68-100	100
Esofagograma de bario	48-92	42-76	30-100	63-93
Broncoscopia	100	50-92	50-89	100

Datos obtenidos de las referencias 1, 33, 35, 37 y 44.

(pirosis, dolor retrosternal) o complicaciones. La tos asociada al RGE no tiene características diferenciadas; en la mayoría de los pacientes es seca y en contra de lo supuesto aparece con más frecuencia durante el día y en posición erecta. En algunas ocasiones, es la única manifestación del reflujo<sup>48,49</sup>. Las complicaciones locales son frecuentes y dependen del grado de esofagitis producido, mientras que los efectos supraesofágicos provocados tienen lugar, especialmente, en la laringe, el árbol traqueobronquial y la cavidad orofaríngea.

El método diagnóstico más sencillo y sensible de RGE es la pH-metría de 24 h. El período total de tiempo con un pH < 4 define el tiempo de exposición al ácido y es el indicador más sensible de reflujo patológico. En el esófago distal este período supone el 5-7% del total del registro. La sensibilidad y especificidad del registro de pH-metría esofágica de 24 h para detectar la enfermedad por RGE es del 96%, muy superior a otras técnicas como el esofagograma con bario.

La prevalencia estimada de RGE en la población general es alta (25%), si bien únicamente un 6-10% refieren síntomas digestivos<sup>50</sup>. El RGE es una de las 3 causas más frecuentes de tos crónica y supone, por sí solo o asociado al asma, el 10-21% de todos los casos de tos en el adulto<sup>5,6,33,37,44</sup>. En algunas series más seleccionadas esta frecuencia llega a ser del 40%<sup>34</sup>. Los factores que condicionan la aparición de tos en pacientes con RGE son muy variables; por un lado, no existe una relación directa con la gravedad del reflujo, similar en pacientes con síntomas respiratorios o sin ellos<sup>27</sup> y, por otro, existe un porcentaje muy alto de casos, entre el 43 y el 75%, en los cuales la tos es la única manifestación clínica del reflujo<sup>51</sup>.

Los criterios que se han propuesto para establecer la causalidad entre la tos y el reflujo gastroesofágico son varios:

- Cuatro o más episodios de reflujo (pH < 4) con una duración de 4 min.
- Período total con pH < 4 superior al 5% del registro de 24 h.
- Número total de episodios mayor de 50.
- Relación temporal entre el reflujo y la aparición de tos.

Este último criterio, quizás el más difícil de cumplir y registrar en los estudios clínicos, es en opinión de algunos autores<sup>52</sup> el único parámetro que permite establecer una relación causal. Este hecho sería cierto siempre que el mecanismo por el cual el reflujo desencadena la tos fuese una acción directa sobre los receptores esofágicos, pero no lo es cuando este efectos tiene lugar de forma indirecta (aumento de sensibilidad de receptores, inflamación mucosa respiratoria, etc.).

En ausencia de un registro de pH-metría, la respuesta clínica satisfactoria al tratamiento empírico durante 3-4 meses también puede ser utilizada como criterio de diagnóstico.

Los mecanismos que se han propuesto para explicar la relación entre la tos crónica y el reflujo gastroesofágico son dos: *a)* reflejo esofagotraqueobronquial activado por la perfusión ácida distal y mediado por el

vago<sup>48,49,51,52</sup>, y *b)* micro o macroaspiración del contenido esofágico en la laringe y el árbol traqueobronquial<sup>58,59</sup>.

La existencia de un reflejo vagal fue propuesta por Irwin et al<sup>48</sup> sobre la base de los resultados obtenidos con los registros de doble electrodo, en los que detectaron que un 35% de los episodios de tos tenían lugar simultáneamente con el reflujo en el esófago distal, mientras que sólo un 8% ocurría tras un descenso proximal. La escasa afectación observada en la laringe y la tráquea cuando se realiza una fibrobroncoscopia a los pacientes con tos crónica<sup>53</sup> confirma la ausencia de paso de contenido ácido y refuerza, según estos autores, la teoría del reflejo como origen de la tos.

La persistencia del contenido gástrico en el esófago es otro de los factores relacionados con la aparición de complicaciones. Los pacientes con RGE y tos crónica no sólo tienen más episodios de reflujo sino que el tiempo de desaparición del ácido es mayor, con lo que el riesgo de esofagitis aumenta<sup>54</sup>. La asociación temporal entre la tos y el reflujo ha sido investigada, al igual que en el asma<sup>55</sup>, con el test de perfusión ácida de Bernstein. Desgraciadamente, los resultados obtenidos hasta el momento son contradictorios. Así, Irwin et al<sup>56</sup> no pudieron encontrar una relación significativa entre el número de episodios de tos recogidos por pH-metría y el grado de tos inducido por el test de Bernstein en un grupo de 12 pacientes diagnosticados de RGE. En esta serie, sólo 5 pacientes tuvieron tos con la perfusión distal ácida y no hubo diferencias con la tos inducida por suero salino. Por el contrario, en un trabajo comparativo realizado por Ing et al<sup>52</sup>, los pacientes con tos y RGE presentaban un porcentaje significativamente mayor de tos tras la perfusión distal de ácido (36,5%) que los controles sanos (0%). En este estudio, a diferencia de lo que ocurría en el trabajo de Irwin et al<sup>56</sup>, la perfusión de ácido produjo una tos de mayor amplitud y duración que la tos inducida por salino; sin embargo, también existían diferencias entre los individuos sanos y los pacientes con RGE tras el salino, lo que indica que su efecto podría ser inespecífico, debido a una hipersensibilidad del esófago distal. La distinta gravedad del RGE en los pacientes de ambos estudios es la causa que ha sido postulada para explicar estas diferencias. Es posible que la composición del líquido, su contenido en pepsina o tripsina o el propio estímulo mecánico sean más importantes que el contenido ácido, tal como se ha observado en estudios de experimentación animal<sup>57</sup>.

El origen reflejo de la tos asociada al RGE fue analizado en el estudio de Ing et al<sup>52</sup> donde la tos inducida por perfusión del ácido era inhibida por la administración previa de un anestésico local (lidocaína al 4%) actuando sobre los receptores esofágicos. El tratamiento con bromuro de ipratropio intraesofágico no produjo ninguna modificación en el número o carácter de la tos, lo que desestimaría, según los autores, la participación de la vía colinérgica intraesofágica. Por el contrario, su administración por vía inhalatoria sí que atenuaba la tos en estos pacientes, por lo que cabe suponer, al menos, la mediación colinérgica en la vía eferente.

La posibilidad de un mecanismo cerrado de autoperpetuación entre la tos y el RGE ha sido también propuesto; según esta teoría, la tos sería el episodio inicial que desencadenaría el reflujo y éste, a su vez, induciría la tos<sup>52</sup>. En contra de esta hipótesis, se ha visto que en los pacientes con tono normal del esfínter esofágico inferior los esfuerzos de la tos no se acompañan de reflujo<sup>58</sup>.

El segundo mecanismo que explica la relación entre la tos y el RGE es la microaspiración repetida de contenido esofágico en la laringe y el árbol traqueobronquial. En su apoyo, existen estudios<sup>59</sup> que han podido observar la presencia de contenido gástrico marcado con Tecnecio 99 en los pulmones de pacientes con tos y RGE. Las investigaciones realizadas con registros de pH-metría proximal han demostrado que en algunos pacientes el líquido ácido gástrico alcanza la laringe durante los episodios de reflujo provocando eritema y otras lesiones, localizadas fundamentalmente en la parte posterior de las cuerdas vocales y en la región interaritenoides<sup>60</sup>. Por otro lado, se han publicado algunos casos aislados de enfermos con RGE y tos crónica en los cuales se han diagnosticado mediante biopsia lesiones inflamatorias en la mucosa bronquial.

La existencia de inflamación bronquial, como causa de la tos asociada al reflujo, es una atractiva hipótesis, aún no suficientemente estudiada, que justificaría algunos resultados sorprendentes, como es la disminución en el umbral de la sensibilidad en los receptores bronquiales de la tos, sensibles a la capsaicina, descrita por Ferrari et al<sup>27</sup> en pacientes con RGE sin tos. Otros estudios<sup>45-47</sup>, que utilizan marcadores de inflamación de las vías aéreas como el óxido nítrico en aire exhalado o el análisis celular en esputo inducido, no encuentran diferencias respecto a individuos sanos; sin embargo, el grupo de enfermos seleccionado en estos estudios no permite obtener aún conclusiones definitivas.

El tratamiento de la tos inducida por reflujo comprende tanto los hábitos higiénicos y dietéticos como la farmacoterapia. A diferencia de otras manifestaciones inducidas por el reflujo, la respuesta terapéutica de la tos es muy lenta y debe mantenerse entre 3 y 6 meses. En el tratamiento farmacológico del reflujo, los antagonistas H<sub>2</sub> solos o en combinación con agentes procinéticos han demostrado una eficacia entre el 70 y el 84%<sup>61,62</sup>; su empleo, sin embargo, ha sido ampliamente superado en la actualidad por los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). A pesar de ello, no existen trabajos publicados que analicen la eficacia del tratamiento de la tos con dichos fármacos y únicamente en el caso del asma asociado al reflujo se ha demostrado su utilidad<sup>63</sup>, si bien no siempre se observa este efecto beneficioso.

Las medidas higiénico-dietéticas incluyen evitar comidas o bebidas favorecedoras de reflujo (alcohol, cafeína, chocolate, grasas, cebollas o cítricos), no acostarse antes de 3 h después de las comidas, elevar la cabecera de la cama y evitar fumar.

Un 1-4% de los pacientes con reflujo requieren tratamiento quirúrgico. En este grupo de pacientes que no responden al tratamiento con omeprazol se ha descrito una mejoría de la tos a los 6 meses<sup>64</sup>.

### *Goteo nasal posterior*

El estímulo mecánico de los receptores situados en el área faríngea por secreciones provenientes de las fosas o senos nasales es el origen de la tos en una entidad que se ha denominado síndrome de descarga o goteo nasal posterior<sup>65</sup>. Las causas que pueden desencadenar este síndrome son muy diversas: sinusitis, rinitis alérgica, perenne, medicamentosa, vasomotora, postinfecciosa, gravídica, etc.

La denominación de síndrome viene dado por la necesaria combinación de síntomas y signos clínicos a la hora de establecer su diagnóstico. Desgraciadamente, no existen unos signos claros patognomónicos de este proceso y debemos sospecharlo cuando el paciente refiere sensación de caída o goteo posterior de mucosidades, necesidad de aclararse frecuentemente la garganta o se acompañe de rinorrea y congestión nasal<sup>34</sup>. La visualización de mucosidades que drenan en la pared posterior de la faringe ayudan al diagnóstico, pero sólo la combinación de una respuesta adecuada al tratamiento específico y la ausencia de otros signos que sugieran otro origen de la tos permiten establecer el diagnóstico definitivo<sup>5,33,66</sup>.

En caso de sospecha clínica de sinusitis, se debe solicitar una radiografía de senos en sus 4 proyecciones. En los pacientes con tos productiva y síntomas que sugieren una sinusitis, el valor predictivo positivo de las radiografías de senos es del 81%, mientras que su valor predictivo negativo es del 95%<sup>33,35</sup>. La utilidad de la TAC de senos aún no ha sido bien determinada, si bien es difícil, a la vista de los datos anteriores, justificar su inclusión en el algoritmo diagnóstico de la tos. Aunque los hallazgos radiológicos (engrosamiento de 6 mm o más en la mucosa y presencia de niveles u opacificación de alguno de los senos) nos sirven de orientación, es igualmente necesario un tratamiento adecuado y la valoración de su respuesta para confirmar el diagnóstico.

La prevalencia del goteo nasal posterior como origen de la tos crónica en las series publicadas es muy alta, probablemente la causa más frecuente de tos crónica en adultos y ancianos<sup>5,33,35,37,44</sup>.

El tratamiento de la tos debe ir encaminado a la causa específica; así, la rinitis alérgica se trata con corticoides nasales y antihistamínicos no sedantes, al tiempo que se extremen las medidas de desalergenización ambiental. En la rinitis perenne, no alérgica o en la rinitis postinfecciosa, la combinación de antihistamínicos de vieja generación (desbrompheniramina o azatadina) y descongestionantes nasales (seudoefredina) ha resultado más efectiva que los nuevos antihistamínicos no sedantes, probablemente debido a las acciones anticolinérgicas de los primeros<sup>67,68</sup>. La mejoría puede observarse ya a las 2 semanas de iniciar la terapia. La rinitis que no responde al tratamiento anterior puede tratarse con bromuro de ipratropio o añadir un corticoide nasal<sup>69</sup>.

Debe investigarse y evitarse siempre la acción de sustancias irritantes o tóxicas que puedan originar el goteo. El uso inadecuado de vasodilatadores nasales y la inhalación de cocaína son alguna de las causas ocultas que puede orientar a una rinitis medicamentosa.

## Asma

La tos es un síntoma frecuente en el asma que se acompaña generalmente de otras manifestaciones clínicas: disnea, sibilancias, opresión torácica. El diagnóstico de asma requiere, además de una clínica sugerente, la presencia de obstrucción variable al flujo aéreo. La demostración objetiva de una mayor variabilidad, con la prueba broncodilatadora y el registro diario del flujo espiratorio máximo, o la hiperreactividad bronquial con un test de provocación, es condición imprescindible para establecer su diagnóstico. Los pacientes que consultan por tos crónica, habitualmente tienen un asma leve y no presentan obstrucción al flujo aéreo, por lo que se hace necesario casi siempre la realización de un test de provocación bronquial.

La capacidad del test de provocación bronquial inespecífico en el diagnóstico de tos secundaria al asma es alta según la mayoría de estudios<sup>5,33,44</sup> (valor predictivo positivo: 60-88%); pero, dado que aún presenta falsos positivos, el diagnóstico debe establecerse tras el tratamiento. La ausencia de una respuesta terapéutica adecuada nos debe hacer pensar en otras causas asociadas, como la rinitis y la descarga nasal posterior.

Los pacientes cuya única expresión es la tos, son más escasos y fueron considerados inicialmente como una variante de esta entidad que se denominó tos-equivalente asmático. Este término fue descrito en 1979 por Corrao et al<sup>70</sup> en 6 pacientes con tos persistente crónica e hiperreactividad bronquial que no referían otra sintomatología asmática y que mejoraban sólo con broncodilatadores. Con posterioridad, se ha visto que la prevalencia de este grupo en las distintas series (6,5-57%)<sup>71,72</sup> es mucho mayor de lo que inicialmente se pensaba.

Los criterios diagnósticos de la tos como equivalente asmático son los siguientes:

- Tos de más de 3 semanas de duración.
- No haber sido diagnosticados previamente de asma.
- No presentar sibilancias, opresión o disnea.
- Espirometría normal y un test de provocación bronquial positivo.
- La tos debe mejorar con broncodilatadores o antiinflamatorios.

Los mecanismos implicados en la aparición de tos en los pacientes con asma son, supuestamente, similares a los que determinan sus otras manifestaciones. La inflamación de la mucosa bronquial, bien sea a través de la liberación de mediadores o la destrucción epitelial facilitarían la exposición y activación de los receptores sensoriales traqueobronquiales. La mayor sensibilización de estos receptores sería el origen tanto de las hiperrespuestas bronquiales como de la aparición de la tos. Desgraciadamente, las causas que condicionan el predominio de un reflejo frente a otro, en función del tipo de receptor sensorial, aún no han sido bien determinadas. Los pacientes asmáticos sin tos tienen una respuesta normal al test de provocación con capsaicina, mientras que en los enfermos con tos crónica no existe una correlación entre la respuesta a la metacolina y la sensibilidad tusígena<sup>9,73</sup>. En sentido contrario, en el test de hi-

perreactividad con histamina o AMP la respuesta predominante es la broncoconstricción, independientemente de la presencia de tos crónica.

La relación entre los marcadores de inflamación y las manifestaciones clínicas del asma es muy variable, tanto en los pacientes con síntomas de obstrucción al flujo aéreo<sup>74,75</sup> como en los que predomina la tos<sup>45,76</sup>.

La existencia de una inflamación bronquial eosinofílica en pacientes con tos crónica, al igual que ocurre en el asma, fue descrita en 1989 por Gibson et al<sup>77</sup> en un grupo de 7 pacientes no fumadores en los que se observaba un número importante de eosinófilos en esputo. Esta entidad se denominó bronquitis eosinofílica, ya que presentaba algunas diferencias con el asma. Llamaba la atención la ausencia de criterios clínicos o funcionales de asma que contrastaba con los hallazgos de celularidad en el esputo y una respuesta favorable al tratamiento esteroideo. Al investigar con posterioridad otras características del asma como es la variabilidad del flujo espiratorio máximo o la hiperrespuesta al AMP, este mismo grupo observó una variación de ambos parámetros con el tratamiento con corticoides inhalados, si bien ninguno de ellos alcanzaba los valores registrados habitualmente en los sujetos asmáticos<sup>78</sup>. Según la opinión de los autores, el grado de infiltración eosinofílica determina la gravedad de la hiperrespuesta bronquial y la presencia de síntomas de asma. La intensidad menor de la inflamación sería el origen de la manifestación aislada de la tos. La relación de esta hipótesis con las diferencias descritas anteriormente en la sensibilidad de los receptores tusígenos y broncoconstrictores podría justificarse por las diferencias cuantitativas y cualitativas en los mediadores de inflamación liberados localmente. En pacientes con bronquitis eosinofílica, a diferencia con otros casos de tos, las técnicas de biología molecular han demostrado un patrón de citocinas (IL-5 y GM-CSF) similar al asma<sup>76</sup>.

La frecuencia de este grupo de pacientes, que en algunas series llega a ser de hasta el 13,2%, justifica según algunos autores el tratamiento empírico con antiinflamatorios en todos los pacientes con tos crónica independientemente de la presencia o no de hiperreactividad bronquial<sup>79,80</sup>. Este criterio biológico de la celularidad en el esputo, sin embargo, no es siempre específico del asma; así, en pacientes con RGE que respondieron al tratamiento antiácido, McGarvey et al<sup>81</sup> han descrito un aumento significativo de eosinófilos en el lavado broncoalveolar.

La posibilidad de que la inflamación de las vías respiratorias sea el origen de la tos crónica, no sólo en el asma o la bronquitis eosinofílica sino también en otras enfermedades, ha sido estudiada en el trabajo de Boulet et al<sup>82</sup>. En este estudio se observó que los pacientes con tos (6 con RGE, 4 con goteo nasal y 5 mixtos) presentaban una descamación epitelial mayor, así como una infiltración inflamatoria y linfocitaria más intensa que los controles sanos, si bien no existían diferencias entre las distintas afecciones. En contraste con lo que ocurre en el asma, el grosor de la membrana basal era normal. En las muestras provenientes del LBA, existía un incremento mayor de células metacromáticas y epiteliales,

aunque estos cambios eran menos llamativos que los observados en las biopsias. Sin embargo, y a diferencia de los casos anteriores, no hubo diferencias entre la respuesta de la tos a los esteroides y el placebo.

#### *Tos asociada a fármacos*

El tratamiento de la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) ha supuesto un cambio en el pronóstico y expectativa de estos enfermos, lo que justifica su amplia utilización hoy en día. La tos como efecto secundario de este grupo farmacológico fue descrita prácticamente desde su introducción en el mercado<sup>83,84</sup>, si bien, debido a la frecuencia de este síntoma en la población general, tuvo que transcurrir cierto tiempo hasta que se demostrase su relación con el fármaco.

En pacientes tratados con IECA, la frecuencia de la tos varía entre el 3 y el 37% según las series publicadas<sup>85</sup> y afecta más a mujeres y pacientes no fumadores<sup>86</sup>. La tos es de tipo irritativo y se acompaña de sensación de sequedad en la garganta. En la mayoría de los enfermos aparece a las pocas horas de tomar el primer comprimido, si bien puede retrasarse hasta 6 meses después del inicio del tratamiento<sup>87</sup>. El tiempo medio de resolución de la tos es de 3-4 semanas, después de la retirada del fármaco. En algunos estudios controlados, su reintroducción se vuelve a acompañar de tos, que aparece a los 10 días<sup>88</sup>. El tratamiento con IECA no produce alteraciones en la función pulmonar<sup>89</sup>.

La tos inducida por este grupo farmacológico es un efecto de clase y, aunque fue descrita inicialmente con el tratamiento con captopril, la introducción de nuevos derivados (enalapril, lisinopril, etc.) también se ha visto acompañada de este efecto secundario<sup>90</sup>. La aparición de tos es independiente de la dosis administrada<sup>91</sup>.

El tratamiento es siempre la supresión del fármaco y su sustitución por otra clase de medicamentos. Existen algunos trabajos que demuestran mejoría en la intensidad de la tos si se asocian antiinflamatorios, como la indometacina<sup>92</sup> o el sulindac<sup>93</sup>, pero ninguno de ellos consigue su desaparición completa.

El mecanismo patogénico por el que se supone que los IECA producen tos es mediante la acumulación local de mediadores de inflamación, como las bradicininas o la sustancia P, y su estimulación de los receptores sensibles<sup>94,95</sup>. La enzima conversiva de la angiotensina actúa de forma parcial en la degradación de la bradicinina, de ahí que su inhibición se vea acompañada de un incremento de ésta y sus consecuentes efectos sobre la estimulación de los receptores tusígenos<sup>96</sup>. Algunos hechos recogidos en la bibliografía ponen en duda, sin embargo, la existencia de un mecanismo único. Las diferencias entre todos los individuos tratados a la hora de desarrollar tos y la ausencia de una dependencia de la dosis son algunas de las contradicciones a la hipótesis anterior. Asimismo, tampoco se ha podido demostrar un aumento en la concentración plasmática de bradicininas con la administración de todos los IECA<sup>90</sup>. Existe, por último, una enfermedad producida por la disfunción de

esta enzima cuya sintomatología no cursa con la tos<sup>100</sup>.

La mejoría de la tos tras el tratamiento con algunos antiinflamatorios no esteroides, así como el hallazgo en algunos pacientes con altas concentraciones de prostaglandinas en orina tras su administración, ha hecho suponer que el efecto de las bradicininas pueda ser mediado por la acción de las prostaglandinas<sup>101</sup>.

Aunque el apartado de la tos inducida por fármacos se relacione casi exclusivamente con el tratamiento con IECA, existen otros fármacos cuya administración se asocia de forma esporádica con la aparición de tos. Este efecto, no obstante, aparece en individuos con patología previa de las vías respiratorias, lo que aumenta la sensibilidad de los receptores. Así, se ha descrito tos tras la administración con cromoglicato disódico, budesonida, antiinflamatorios no esteroides y en derivados de acetilcolina.

#### *Otras enfermedades*

Existen, finalmente, otras enfermedades respiratorias en las cuales la tos representa un síntoma habitual. Aun así, bien sea por la baja incidencia de ellas o por las peculiaridades de su diagnóstico, no son motivo frecuente de consulta por tos crónica y son estudiadas y tratadas de forma individual en la mayoría de los esquemas o algoritmos diagnósticos. En este grupo figura la bronquitis crónica, las enfermedades intersticiales, el carcinoma broncogénico y la tos postinfecciosa.

#### **Tratamiento**

La alta eficacia del tratamiento específico para cada una de las causas asociadas a la tos (88-94%) ha supuesto un descenso en la utilización de los fármacos antitusivos inespecíficos, cuyo desarrollo se ha visto disminuido, además, por el escaso conocimiento actual sobre los mecanismos de neurotransmisión central de la tos.

Los fármacos antitusivos se dividen clásicamente en dos grupos, en función de su lugar de acción tras su administración sistémica: periféricos y centrales.

La actividad terapéutica periférica, en la rama sensorial aferente, se ha descrito para algunas sustancias, ninguna de las cuales ha probado su eficacia. Así, la administración de furosemida por vía inhalatoria inhibe la tos inducida por soluciones hipotónicas en sujetos asmáticos pero no afecta a la tos provocada por otros estímulos, como la capsaicina<sup>102</sup>. Los anestésicos locales, como la lidocaína, inhiben la tos en algunas ocasiones, como en la broncoscopia o tras la anestesia, pero no puede descartarse, dada su alta solubilidad, su acción central<sup>103</sup>. El nedocromil y el cromoglicato disódico también han sido empleados como antitusivos en pacientes asmáticos. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud aunque se supone, dados los resultados en animales de experimentación, que podría ser a través de los receptores C-bronquiales<sup>104</sup>.

A nivel central, los principales neurotransmisores relacionados con la tos son serotonina, noradrenalina y dopamina. En estudios en animales de experimentación,

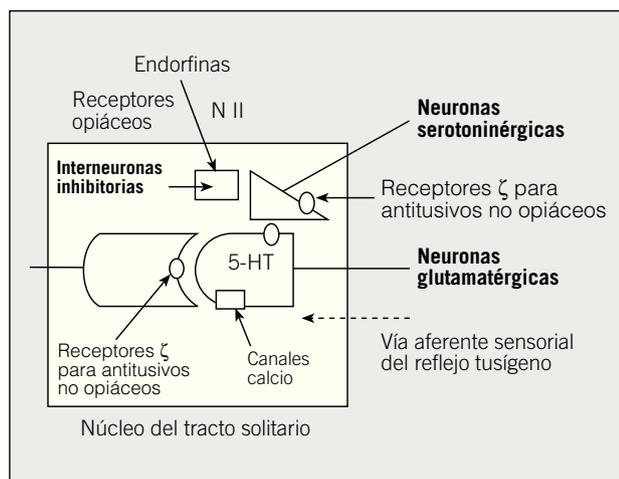


Fig. 3. Mecanismos centrales del tratamiento antitusivo inespecífico. 5-HT: 5 hidroxitriptamina; N II: receptores  $\mu$   $\kappa$  para opioáceos.

los receptores serotoninérgicos han demostrado ser esenciales en el efecto antitusivo de los mórnicos y derivados. La interacción de estos fármacos facilita la liberación de serotonina en los receptores postsinápticos<sup>105</sup>.

Los opioáceos constituyen el tratamiento antitusivo más eficaz<sup>106</sup>. Los más empleados son la codeína y la morfina. La acción de este grupo farmacológico a través de receptores específicos ha sido descrita en su acción analgésica<sup>107</sup>. Existen diversos tipos de receptores ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) localizados tanto a nivel central como espinal. El principal lugar de acción de los opioáceos en la tos es en los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  de localización supraespinal<sup>108</sup>.

Existen por último un grupo de fármacos no opioáceos y de acción antitusiva central, como el dextrometorfan, cuyo mecanismo de acción se produce a través de receptores específicos localizados en el área del núcleo del tracto solitario<sup>109</sup>. La interacción de ambos tipos de receptores, opioáceos y no opioáceos con la neurotransmisión serotoninérgica constituye el eje central del tratamiento de la tos (fig. 3).

El tratamiento inespecífico de la tos está indicado en aquellas ocasiones que no es posible determinar la causa y el interés primordial es el control de la tos. La eficacia cuando se emplea adecuadamente es alta. Los fármacos recomendados deben ser aquellos que han probado su utilidad en ensayos clínicos adecuados (tabla II). En una revisión reciente se refieren los tratamientos que han probado, de forma subjetiva, controla-

TABLA II  
Pautas de tratamiento antitusivo inespecífico cuyo efecto ha sido demostrado de forma adecuada

Fármaco	Dosis (mg)	Pauta (h)	Tiempo (días)
Codeína, deshidrocodeína	30-60	6-8	3-4
Dextrometorfan	10-20	6-12	3-10
Cloperastina	10-20	8	3-6
Seudofedrina más antihistamínico	60	12	4-10
Difenhidramina	25-50	4-6	1-2
Levodopropizina	100	6	

da y ciega, una disminución significativa de la frecuencia e intensidad de la tos<sup>110</sup>. De acuerdo con estas premisas, el comité de expertos de la ACCP no recomienda la utilización de algunos de estos fármacos o procedimientos como la carbocisteína, el yoduro de potasio o la bromhexina. La hidratación con sustancias y pomadas aromáticas no ha sido suficientemente o rigurosamente demostrada<sup>111</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Semiología médica y técnica exploratoria (2.ª ed.). En: J. Surós, editor. Barcelona: Salvat, 1957; 118.
- Manual de diagnóstico etiológico (12.ª ed.). En: Gregorio Marañón, editor. Madrid: Espasa-Calpe, 1974; 879.
- Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193-1202.
- León M, Cases E, Rogado C, Martínez M, Pérez N. Características de la demanda asistencial en la consulta ambulatoria de neumología del área 12 y 13 de Valencia durante el año 1994. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 86.
- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 413-417.
- Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723-728.
- Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough. A comprehensive review. *Chest* 1991; 99: 1477-1484.
- Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe JG. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1007-1023.
- Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990; 45: 425-430.
- Hathaway TJ, Higenbottam TW, Morrison JF, Clelland CA, Wallwork J. Effects of inhaled capsaicin in heart-lung transplant patients and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1233-1237.
- Morice AH, Turley AJ. The effect of total laryngectomy on the cough reflex in human subjects. *Eur Respir J* 1995; 8: 370.
- Baluk P, Nadel JA, McDonald DM. Substance P-immunoreactive sensory axons in the rat respiratory tract: a quantitative study of their distribution and role in neurogenic inflammation. *J Comp Neurol* 1992; 319: 586-589.
- Widdicombe JG, Dphil MA. Sensory neurophysiology of the cough reflex. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 84-90.
- Armstrong DJ, Luck JC. A comparative study of irritant and type J receptors in the cat. *Respir Physiol* 1974; 21: 47-60.
- Saria A, Martling CR, Yan Z et al. Release of multiple tachykinins from capsaicin-sensitive sensory nerves in the lung by bradykinin, histamin, dimethylphenil piperazinium and vagal nerve stimulation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1330-1335.
- Halldorsdottir H, Greiff L, Wollmer P, Andersson M, Svensson C, Alkner U et al. Effects of inhaled histamine, methacoline and capsaicin on sputum levels of  $\alpha_2$ -macroglobulin. *Thorax* 1997; 52: 964-968.
- Stockwell M, Lang S, Yip R, Zintel T, White C, Galagher C. Lack of importance of the superior laryngeal nerves in citric acid cough in humans. *J Appl Physiol* 1993; 75: 613-617.
- Yanagihara N, Leden H, Werner-Kuluk E. The physical parameters of cough. The larynx in a normal single cough. *Acta Otolaryng* 1966; 61: 495-509.
- Morice AH. Inhalation cough challenge in the investigation of the cough reflex and antitussives. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 281-284.
- Collier JG, Fuller RW. Capsaicin inhalation in man and the effects of sodium cromoglycate. *Br J Pharmacol* 1984; 81: 113-117.
- Fuller RW, Karlsson J, Choudry N, Pride NB. Effect of inhaled and systemic opiates on responses to inhaled capsaicin in humans. *J Apply Physiol* 1988; 65: 1125-1230.

22. Midgren B, Hansson L, Karlsson LA, Simonsson BG, Persson C. Capsaicin-induced cough in humans. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 347-351.
23. Nieto ML, De Diego A, Perpiñá M, Briones A, Compte L, Muicín V et al. Utilidad del test de capsaicina en el estudio de la tos crónica. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 65.
24. Fujimura M, Kasahara K, Yamio Y, Naruse M, Uushimoto T, Matsuda T et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J* 1996; 9: 1624-1626.
25. Dicipingaitis P, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998; 113: 1319-1321.
26. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992; 5: 296-300.
27. Ferrari M, Olivieri M, Sembenini C. Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 557-561.
28. Fujimura M, Kamio Y, Kasahara K, Bendo T, Vashimoto J, Matsuda T et al. Prostanoids and cough response to capsaicin in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1499-1505.
29. Karlsson JA. A role for capsaicin sensitive, tachykinin containing nerves in chronic coughing and sneezing but not in asthma; a hypothesis. *Thorax* 1993; 48: 396-400.
30. Korpas J, Sadlonova J, Vrabec M. Analysis of the cough sounds: an overview. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 261-268.
31. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair, Wordsell M, Busst C. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J* 1994; 7: 1246-1253.
32. Irwin RS, Rosen JM, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1186-1191.
33. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
34. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997-1003.
35. Smyrnos N, Irwin RS, Curley F, French CL. From a prospective study of chronic cough. Diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1222-1228.
36. Hoffstein V. Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J* 1994; 1: 40-47.
37. Pratter MR, Bartter T, Akers S, Du Bois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-983.
38. O'Connell F, Thomas FE, Pride NB et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 374-380.
39. Puolijoki H, Lahdensuo A. Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989; 21: 425-427.
40. Managing Cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus Panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133-181.
41. Braman S, Corrao W. Cough: differential diagnosis and treatment. *Clinics in Chest Medicine* 1987; 8: 177-188.
42. Smyrnos NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991-997.
43. Irwin RS, French C, Smyrnos NA, Curley FJ. Interpretation of positive results of a metacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1981-1987.
44. McGarvey, Heaney LG, Lawson JT, Johnson B, Scally C, Ennas M et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1988; 53: 738-743.
45. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson L, Hensley M. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 211-216.
46. Jatakanon A, Laloo U, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Increased neutrophils and cytokines, TNF- $\alpha$  and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999; 54: 234-237.
47. Chatkin J, Ansarin K, Silkoff P et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1810-1813.
48. Irwing RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294-1300.
49. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483.
50. Ritcher JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
51. Hardling SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-1402.
52. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-167.
53. Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Diagnosis of gastric aspiration by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976; 70: 458-459.
54. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent Cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102: 1668-1671.
55. Perpiñá M, Pellicer C, Marco V, Maldonado J, Ponce J. The significance of the reflex bronchoconstriction provoked by gastroesophageal reflux in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 91-97.
56. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zaruacki J, Bennet F. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511-1517.
57. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastroesophageal refluxate. *Gut* 1991; 32: 1093-1099.
58. Allen CJ, Watterfall WE. The effect of respiratory loading of the lower esophageal sphincter in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 567.
59. Chernow B, Lawrence LF, Janowitz WR, Castell D. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1979; 29: 839-844.
60. Rolla G, Colagrande P, Magnano M, Debenardi V, Dutto L, Duginno L et al. Extrathoracic airway dysfunction in cough associated with gastroesophageal reflux. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 204-209.
61. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. A randomized double blind placebo controlled cross-over study of ranitidine in patients with chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1991; 145: 11.
62. Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 1989; 140: 520-524.
63. Harding S, Richter J, Guzzo M, Schan P, Alexander R, Bialdle L et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
64. Allen CJ, Anvari M. Gastroesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998; 53: 963-968.
65. Irwin RS, Pratter MR, Holland PS. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85: 346-352.
66. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stovers D, Doem G, Verunglia et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 198; 138: 305-311.
67. Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ. The effectiveness of the non-sedating antihistamine loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. *Ann Allergy* 1989; 63: 336-339.
68. Rachelefsky GS. Pharmacologic management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 367-369.
69. Bronsky EA, Druce H, Findlay SR. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1117-1122.
70. Corrao W, Braman S, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-637.
71. Frans A, Van Den Eeucht J. Cough as the sole manifestation of airway hyperactivity. *J Laryngol Otolaryngol* 1989, 103: 680-682.
72. Johnson D, Osborne LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90.
73. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 291-295.
74. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996; 51: 233-237.

75. De Diego A. Actualidad y futuro en el diagnóstico del asma: importancia de los métodos histológicos y bioquímicos frente a los clínicos y funcionales. En: Caminero JA, Fernández L, editores. Actualizaciones SEPAR. Vol 2. Barcelona: Prous Science, 1996; 1-26.
76. Gibson PG, Zlatic K, Scott J, Sewell W, Woolley K, Saltos M. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 320-326.
77. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-1347.
78. Gibson PG, Haergreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Experimental Allergy* 1995; 25: 127-132.
79. Brightling CE, Pavrod ID. Chronic cough. *Thorax* 1999; 54: 562.
80. Parks DP, Ahrens RC, Humphries T et al. Chronic cough in childhood: approaches to diagnoses and treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 856-862.
81. McGarvey LPA, Heaney LG, Ennis M, McMahon. Chronic cough. *Thorax* 1999; 54: 563.
82. Boulet LP, Milot J, Boutet M, St Georges F, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 482-489.
83. Semple PF, Herd GW. Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1986; 314: 361.
84. Sesoko S, Kaneko Y. Cough associated with the use of captopril. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1524.
85. Israili Z, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.
86. Gibson GR. Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2701-2730.
87. Berkin KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J* 1989; 2: 198-201.
88. Locourciere Y, Brunner H, Irwin R et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough: Losartan Cough Study group. *J Hypertension* 1994; 12: 1387-1393.
89. Boulet LP, Millot J, Lampron N, Locourciere Y. Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. *JAMA* 1989, 261: 413-416.
90. Sebastián JL, McKinney WP, Kaufman J et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 1991; 99: 36-39.
91. Umeki S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Lancet* 1987; 2: 1526.
92. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 670-673.
93. McEwan JR, Choudry NB, Fuller RW. The effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 161-164.
94. Laloo U, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 91-97.
95. Choudry NB, Fuller RW, Pride NB. Sensitivity of the human cough reflex: effect of inflammatory mediators prostaglandin E<sub>2</sub>, bradykinin, and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 137-141.
96. Fuller RW, Coudry NB. Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Br Med J* 1987; 16: 1432-1433.
97. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple PF. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1998; 296: 86-88.
98. Fuller RW, Dixon CM, Cuss FM, Barnes PJ. Bradykinin-induced bronchoconstrictions in humans: mode of action. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 176-180.
99. Johnston CL, Clappison BH, Anderson WP, Yasujima M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on circulating and local kinin levels. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1401-1404.
100. Umeki S, Terao A, Sawayama T. A new syndrome: angiotensin-converting enzyme dysfunction syndrome: differential diagnosis and pathogenesis-case reports. *Angiology* 1988; 39: 58-67.
101. Swartz SL, Williams GL. Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1405-1409.
102. Ventresca PG, Nichol GM, Barnes PJ, Chung KF. Induced frusemide inhibits cough induced by low chloride content solutions but not by capsaicin. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 143-146.
103. Karlsson JA. Airway anaesthesia and the cough reflex. *Bull Eur Physiopathol* 1987; 23: 29-36.
104. Jackson DM, Norris AA, Eady RP. Nedocromil sodium and sensory nerves in the dog lung. *Pulm Pharmacol* 1989; 2: 179-184.
105. Kamei J. Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 349-356.
106. Aylward M, Maddock, Davies DE et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 283-291.
107. Heyman JS, Mulvaney SA, Mosberg HI, Porreca F. Opioid receptor involvement in supraspinal and spinal antinociception in mice. *Brain Res* 1987; 420: 100-108.
108. Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 357-364.
109. Klein M, Santiago LJ, Musacchio JM. Effect of calcium channel blockers on the binding of the novel anticonvulsant dextrometorphan. *Fed Proc* 1987; 46: 798.
110. Irwin RS, Curley FL, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives: a practical review. *Drugs* 1993; 56: 80-91.
111. Rubin BK, Ramírez O, Ohar JA. Iodinated glycerol has no effect on pulmonary function, symptom score or sputum properties in patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1996; 109: 348-352.