



Original

Tos crónica de escasa respuesta al tratamiento e incidencia de reflujo gastroesofágico

Adalberto Pacheco^{a,*}, Vicenta Faro^b, Ignacio Cobeta^c y Ana Royuela^d

^a Unidad de Tos Crónica, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad de Motilidad Digestiva, Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de ORL, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d CIBER Epidemiología y Salud Pública-CIBERESP; Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de octubre de 2011

Aceptado el 1 de febrero de 2012

On-line el 13 de marzo de 2012

Palabras clave:

Tos crónica

Reflujo gastroesofágico

Reflujo laringofaríngeo

Asma tipo tos

R E S U M E N

Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre tos crónica y las variables que pudieran incidir en el curso de la tos, con objeto de extraer un perfil del tosedor de peor respuesta. En nuestra unidad de tos crónica 192 pacientes fueron seguidos prospectivamente durante 3 meses, durante los que se valoraron y trataron todas las variables que pudieran influir en el reflejo de la tos. La mejoría de la tos se evaluó por la respuesta del paciente ante una escala visual analógica con puntuaciones de 0 a 4, considerándose el valor 0 como «sin cambios», y como mejoría una puntuación en la escala de 3 o 4. Se consideró tos de escasa respuesta si persistía sin mejoría más allá de los 3 meses. Mediante un modelo de regresión logística multivariante se introdujeron variables candidatas a estar asociadas a la mejoría de la tos a los 3 meses. En el modelo final del perfil del tosedor de mal pronóstico permanecen 3 variables: sexo, reflujo gastroesofágico típico y trastorno psicossocial. Ser hombre está asociado con una mejoría de la tos a los 3 meses (OR = 2,10, IC 95%: 1,00-4,38). Sin embargo, presentar reflujo gastroesofágico está asociado con una reducción de la mejoría a los 3 meses en un 55% (OR = 0,45, IC 95%: 0,24-0,84), y padecer un trastorno psicossocial disminuye la probabilidad de mejoría de la tos a los 3 meses en un 70% (OR = 0,30, IC 95%: 0,09-1,03).

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic Cough With Limited Response to Treatment and Incidence of Gastroesophageal Reflux

A B S T R A C T

Our objective was to evaluate the association between chronic cough and the variables that could influence the course of the cough in order to develop a profile for coughers with poor response to treatment. In our Chronic Cough Unit, 192 patients were prospectively followed up for 3 months, during which time all the variables that could influence the cough reflex were evaluated and treated. The improvement in cough was evaluated by the response of the patients to a visual analogical scale with scores from 0 to 4, considering 0 as «no changes» and an improvement as a score of 3 or 4. The cough was considered to have little response to treatment if it persisted without any improvement for more than 3 months. Using a multivariate logistic regression model, we input variables that were candidates for being associated with the improvement in cough 3 months later. In the final profile model of the cougher with poor prognosis, three variables remained: sex, typical gastroesophageal reflux and psychossocial disorder. Being male is associated with an improvement in cough 3 months later (OR = 2.10, 95%CI 1.00-4.38). However, having gastroesophageal reflux is associated with a reduction in the improvement three months later in 55% (OR = 0.45, 95%CI 0.24-0.84), and having a psychossocial disorder reduces the probability for improvement of the cough 3 months later in 70% (OR = 0.30, 95%CI 0.09-1.03).

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic cough

Gastroesophageal reflux

Laryngopharyngeal reflux

Cough variant asthma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apacheco.hrc@salud.madrid.org (A. Pacheco).

Introducción

La tos crónica, o tos que persiste más de 2 meses, se considera ahora como manifestación de la hipersensibilidad del reflejo de la tos, y con un tratamiento adecuado dicha hipersensibilidad se puede disminuir¹. La tos persistente interfiere con la calidad de vida y tiene repercusiones en la vida cotidiana social; puede afectar al sueño, y ocasionalmente los pacientes presentan calambres musculares, dolores costales, fracturas de costillas e incontinencia urinaria o fecal, y raramente ataques sincopales.

Es conocido que existe un relativamente pequeño número de localizaciones anatómicas para los receptores y nervios aferentes de la tos que se corresponden con un número definido de enfermedades o condiciones que podrían estimular estos lugares y dar como resultado la tos crónica o persistente. Por otro lado, un reflejo de la tos intacto es crucial para mantener la protección de la vía aérea; por eso el objetivo al tratar la tos crónica debe ser mitigar el estado de hipersensibilidad, por lo que tratando los factores agravantes que elevan el umbral del reflejo de la tos se podría mejorar su pronóstico. El reflejo de la tos exacerbado puede ser multifactorial en origen, de ahí que la tos crónica se considere como un síndrome^{2,3} en el que pueden existir varios fenotipos⁴. El objetivo de este estudio es indagar cuáles son los factores asociados a un peor pronóstico y, consecuentemente, si es posible obtener un perfil del paciente con tos crónica de peor respuesta al tratamiento.

Metodología

En la unidad de tos crónica de nuestro hospital durante un período de 28 meses fueron vistos mediante protocolo prospectivo 192 pacientes con tos crónica. Estos pacientes acudieron a esta unidad por la escasa o nula respuesta al tratamiento prescrito por médicos de atención primaria, internistas, especialistas en ORL, neumólogos o alergólogos, y fueron seleccionados de forma consecutiva. Se trata de un estudio de práctica clínica habitual transversal observacional, y el Comité de Ética de nuestro hospital aprobó en su día el protocolo de actuación.

En cada caso se incluyó en la historia clínica el medio laboral, el hábito tabáquico, las enfermedades sistémicas o torácicas previas y la medicación recibida, con especial atención a la toma de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de beta-bloqueantes. Así mismo se investigaron todos los factores agravantes que pudieran influir en el reflejo de la tos, y durante el primer mes de seguimiento se realizaron las pruebas que se consideraron necesarias para definirlos mejor. Cada factor agravante identificado fue tratado. Se puso especial énfasis en el diagnóstico del reflujo gastroesofágico (RGE), dado el creciente interés en la literatura acerca de las manifestaciones extraesofágicas del mismo, siendo la tos crónica una de ellas⁵. Al cabo de los 3 meses de tratamiento se objetivó en cada paciente la magnitud de la mejoría adquirida de la tos según una escala visual analógica: 0: sin mejoría; 1: muy leve mejoría; 2: leve mejoría; 3: mejoría apreciable; 4: desaparición de la tos. Esta escala, que es una medición segura y reproducible⁶, se representa en un panel de 10 cm sobre el que el paciente elige desde el estado de «sin cambio» (0) hasta la desaparición de la tos (4), correspondiendo las puntuaciones 1, 2 y 3 a proporciones de cuartos sucesivos en la escala en progresión ascendente de mejora. La valoración positiva de la tos comienza en nuestro método con una puntuación igual a 3, que correspondería a la franja entre el 75 y el 100% de mejora, lo que vendría a reflejar una mejoría al menos notable.

En cada caso se dispuso inicialmente de radiografía de tórax y de espirometría, y posteriormente se siguieron las pautas para el diagnóstico y el tratamiento según el protocolo de la SEPAR⁷ con algunas modificaciones adicionales provenientes de la guía de 2004

para la tos crónica de la European Respiratory Society⁸. En todos los pacientes se aplicaron cuestionarios y exploraciones para confirmar o descartar los factores agravantes más frecuentes en la tos crónica, según los criterios detallados a continuación.

Asma tipo tos o tos asmática

Obstrucción reversible al flujo aéreo y una historia de sibilancias episódicas o dificultad respiratoria, y además, una espirometría con un test de broncodilatadores positivo (variación del FEV1 tras 200 µg de salbutamol superior al 12% y más de 200 ml) y/o un test de metacolina positivo (PC20 metacolina igual o menor de 8 mg/ml) y/o una variabilidad del pico flujo superior al 15% en 2 mediciones diarias⁹.

La atopía se definió mediante IgE total sérica >100 KU/l y/o test cutáneos o IgE específica (ImmunoCAP Phadia) a los aeroalergenos habituales positivos. El tratamiento del asma incluía corticosteroides inhalados (budesonida, 800 µg/día o equivalente).

Bronquitis eosinófila

Presencia en esputo producido espontáneamente de un porcentaje de eosinófilos igual o mayor del 3%, pero con un test de metacolina negativo¹⁰. El tratamiento de la bronquitis eosinófila se realizaba con budesonida, al menos 800 µg/día o equivalente.

Reflujo gastroesofágico

El diagnóstico fue confirmado en base a varios criterios clínicos:

- Una historia clínica compatible con manifestaciones esofágicas o extraesofágicas de reflujo¹¹. Estos síntomas son quemazón retroesternal o regurgitación, y cualquiera de ellos es considerado como manifestación esofágica «típica» del RGE. Por el contrario, una asociación de ronquera, exceso de moco o sensación de cuerpo extraño localizado en la garganta, aclaramiento frecuente de garganta y sensación de globo faríngeo es considerada una manifestación extraesofágica o «atípica» del RGE, y cuando se daban en número de 3 o más en un toserod crónico se sospechó el diagnóstico de tos asociada al reflujo gastroesofágico. En cualquier caso, para asumir una alta sospecha de tos asociada al reflujo se debe confirmar, en un tránsito esofagogástrico con papilla de bario, la presencia de RGE y/o hernia de hiato.

Si el paciente con el diagnóstico de tos crónica asociada al RGE típico o atípico no respondía satisfactoriamente a 2 meses de terapia anti-reflujo, se procedía a estudios fisiológicos de esófago, según recomienda la guía de la ERS⁸.

- Los pacientes también fueron considerados portadores de tos asociada al RGE cuando el resultado de los estudios fisiológicos del esófago fue positivo. La positividad se entendió tanto por una monitorización ambulatoria del pH (pHmetría) compatible con reflujo ácido, con un pH con un valor <4, más del 4% de las 24 h del registro, como por la presencia de dismotilidad esofágica diagnosticada por una manometría patológica. La manometría se consideró patológica cuando, siguiendo a Leite et al.¹², se cumplían uno o más de los siguientes 4 criterios: cuando la presión del esfínter esofágico inferior (componente abdominal) fue <10 cmH₂O, o bien cuando el número de contracciones no conducidas fue >30% del total de una serie de degluciones de agua, o bien las contracciones peristálticas fueron <15 cmH₂O, o por último, cuando se detectaban contracciones de doble pico, triple pico o terciarias.

El tratamiento del RGE incluía: inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol o similar) a dosis de 20 o 40 mg en ayunas cada 12 h, y consejos acerca de la dieta y de la postura al dormir, con la adición de cinitaprida o metoclopramida como estimulantes

de la motilidad digestiva en casos de escasa respuesta de la tos tras un mes de IBP.

Reflujo laringofaríngeo

Los hallazgos endoscópicos compatibles con reflujo laringofaríngeo (RLF) se evaluaron mediante el índice de hallazgos endoscópicos de reflujo laringofaríngeo (IERL), considerándose la presencia de RLF si la puntuación del mismo era igual o superior a 5 en una escala de 0 a 14 puntos¹³.

Síndrome de la tos crónica asociada a la vía aérea superior

Una alta probabilidad de rinosinusitis como causa de tos crónica fue sugerida por una combinación de síntomas como frecuentes aclaramientos de garganta, goteo posnasal, descarga nasal, obstrucción nasal o ronquera, más una tomografía computarizada de vía aérea superior que muestre alteraciones significativas.

Tos inducida por toma de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El diagnóstico se aceptó si la tos se resolvió después de la suspensión del medicamento.

Tos asociada a trastorno psicossocial

Cuando había una fuerte sospecha de tos asociada a trastorno psicossocial, básicamente ansiedad y depresión, los pacientes fueron enviados a psiquiatría para terapia cognitiva.

Procedimientos de exploración

Medida de la fracción del óxido nítrico exhalado

Se utilizó el dispositivo sensor NIOX MINO adecuado para la práctica clínica rutinaria que ha demostrado una alta reproducibilidad en estudio de grandes poblaciones^{14,15}. Según nuestra experiencia, se consideró un valor superior a 33 partes por billón (ppb) como diagnóstico de inflamación eosinófila de vía aérea en tos crónica¹⁶. La medición de la fracción del óxido nítrico exhalado (FENO) fue hecha una vez por la mañana 2 h después del desayuno.

Espirometría y test de reversibilidad

La espirometría fue realizada usando un espirómetro compacto de Jaeger, y la reversibilidad fue definida como un incremento del FEV1 de más del 12% sobre el valor basal y superior a 200 ml, tras la inhalación de 200 µg de salbutamol.

Hiperreactividad bronquial

El test de provocación con metacolina fue realizado según las recomendaciones de la ERS¹⁷. El test fue realizado usando el método de *tidal breathing*.

Análisis estadístico

La muestra se ha descrito mediante frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas, y mediante media y desviación estándar en las numéricas. Se han realizado contrastes de hipótesis para evaluar la asociación entre la variable objeto de estudio —mejoría de la tos a los 3 meses— y el resto de las variables recogidas, y que podemos agrupar en diferentes categorías. Por un lado, las variables sociodemográficas, como el género, el estatus de fumador o estar diagnosticado de trastorno psicossocial. Por otro lado,

las variables que recojan las potenciales comorbilidades, como la prescripción de IECA y padecer obesidad. Por último, se analizan una serie de variables que recogen información clínica, como diagnóstico de asma objetivado por pruebas funcionales, diagnóstico de síndrome de la tos asociada a vía aérea superior (STVAS), estar diagnosticado de RGE típico o atípico, atopía, nivel de FENO inicial y el índice de hallazgos endoscópicos de reflujo laringofaríngeo. El test utilizado para el contraste de hipótesis fue el de chi-cuadrado o el de la *t* de Student, según convenía.

Se ha realizado un modelo de regresión logística multivariante, en el que se han introducido las variables candidatas a la mejoría de la tos a los 3 meses. Estas han sido todas las que formaban parte del estudio descriptivo: sexo (mujer/hombre), asma funcional (en 3 categorías: no explorado, positiva [cuando al menos uno de los test positivos: presencia de test de BD, test de HRB, variabilidad del flujo pico] o negativa [ninguno de los test citados fue positivo]), RGE típico, RGE atípico, atopía (3 categorías: no explorado, positiva, negativa), trastorno psicossocial y FENO (categorizado en $> 0 \leq 33$ ppb). Se ha llevado a cabo una estrategia hacia atrás no automática, de manera que se han ido eliminando las variables con un menor nivel de significación. Para evaluar la validez interna del modelo final se evaluaron tanto la discriminación como la calibración. La discriminación se evaluó mediante el área bajo la curva ROC, mientras que para apreciar la calibración se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow¹⁸. El nivel de significación para los contrastes se ha fijado en 0,05. El paquete estadístico utilizado ha sido SPSS, versión 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EE. U.U.).

Resultados

La mejoría a los 3 meses fue alcanzada en 117 casos (60,9%). En la *tabla 1* se muestran los resultados al comparar las diferentes características de los pacientes según hayan mejorado o no de la tos a los 3 meses de seguimiento, así como el contraste de hipótesis con cada una de las variables. Hay una mayor proporción de mujeres entre el grupo que no mejora (82,7% vs. 69,2%, $p = 0,037$). También el diagnóstico de RGE típico es significativamente mayor en el grupo de no mejoría (54,1% vs. 33,3%, $p = 0,005$), así como el diagnóstico de individuos con trastorno psicossocial (13,3% vs. 3,4%, $p = 0,010$).

Se ha realizado la regresión logística múltiple introduciendo todas las variables presentes en la *tabla 1*. Se han ido eliminando las variables que menos información aportaban al modelo ($p > 0,05$). Finalmente, se han quedado en el modelo 3 variables: sexo, RGE típico y trastorno psicossocial. Ser hombre (ajustando por trastorno psicossocial y RGE típico) está asociado con una mejoría de la tos a los 3 meses (OR = 2,10, IC 95%: 1,00-4,38). Tener RGE típico está asociado con una disminución de la mejoría a los 3 meses en un 55% (OR = 0,45, IC 95%: 0,24-0,84), y padecer un trastorno psicossocial disminuye la probabilidad de mejoría de la tos a los 3 meses en un 70% (OR = 0,30, IC 95%: 0,09-1,03) (*tabla 2*).

Se evaluó la existencia de una interacción entre sexo y trastorno psicossocial y sexo y RGE típico, sin que se encontrara dicha interacción. La calibración del modelo fue buena y la frecuencia de las mejorías esperadas y observadas fueron similares ($p = 0,409$). La discriminación del modelo fue buena, con un área bajo la curva de 0,663.

Discusión

En nuestro estudio la respuesta significativa de la tos a los 3 meses de seguimiento fue identificada solo cuando el paciente refería muy buena respuesta o desaparición de la tos, esto es, puntuaciones de 3 o 4, respectivamente, en la escala visual analógica, a diferencia de otros estudios sobre tos crónica que manifiestan las mejorías leves como válidas^{19,20}. Del análisis por sexos, apreciamos

Tabla 1
Características de la muestra y contraste de hipótesis según mejoría a 3 meses

Variables	Número de observaciones	Mejora (n = 117)	No mejora (n = 75)	p
<i>Sexo</i> ^a	192			0,037
Hombre		36 (30,8%)	13 (17,3%)	
Mujer		81 (69,2%)	62 (82,7%)	
<i>Edad (años)</i> ^b	192	60,3 (15,2)	61,1 (12,8)	0,713
<i>Asma (PFR positivo)</i>	192			0,499
No explorado		12 (10,3%)	11 (14,7%)	
Test positivo		37 (31,6%)	19 (25,3%)	
Test negativo		68 (58,1%)	45 (60,0%)	
<i>Bronquitis eosinófila</i>	190	19 (16,7%)	7 (9,2%)	0,143
<i>RGE típico</i> ^a	192	39 (33,3%)	40 (54,1%)	0,005
<i>RGE atípico</i> ^a	192	87 (74,4%)	51 (68,0%)	0,339
<i>Atopia</i> ^a	192			0,216
No explorado		12 (10,3%)	14 (18,7%)	
Test positivo		19 (16,2%)	9 (12,0%)	
Test negativo		86 (73,5%)	52 (69,3%)	
<i>STVAS(positivo)</i>	192	8 (6,8%)	1 (1,3%)	0,093
<i>FENO inicial (ppb)</i> ^a	149			0,445
<33		49 (53,3%)	34 (59,6%)	
≥33		43 (46,7%)	23 (40,4%)	
<i>Estatus de fumador</i> ^a	192			0,328
Exfumador		36 (30,8%)	16 (21,3%)	
Fumador activo		7 (6,0%)	4 (5,3%)	
Nunca ha fumado		74 (63,2%)	55 (73,3%)	
<i>IECA</i> ^a	192	14 (12,0%)	5 (6,7%)	0,230
<i>Obesidad</i> ^a	192	20 (17,1%)	11 (14,7%)	0,656
<i>trastorno psicosocial</i> ^a	192	4 (3,4%)	10 (13,3%)	0,010
<i>IERL</i> ^a	98			0,391
Negativo (<5)		13 (23,2%)	13 (31,0%)	
Positivo (≥5)		43 (76,8%)	29 (69,0%)	

Asma tipo tos: PFR positivo significa que al menos uno de los 3 tests es positivo; hiperreactividad bronquial con metacolina, test de broncodilatadores o variabilidad del flujo pico.

STVAS: síndrome de tos crónica asociado a vía aérea superior ().

Obesidad: índice de masa corporal superior a 30.

IERL: índice endoscópico de reflujo en laringe. Si es positivo, indica reflujo laringofaríngeo (RLF) (ver explicación en el texto).

RGE: reflujo gastroesofágico; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

^a Frecuencia (porcentaje).

^b Media (desviación típica).

mejoría significativa de la tos ($p = 0,037$) a favor del sexo masculino, un hecho sin clara explicación en la literatura.

La mejoría a los 3 meses se produjo en el 60,9% de los tosedores crónicos. Este resultado es de una magnitud intermedia respecto a otras series que también aplican protocolos diagnósticos anatómicos en la tos crónica, con porcentajes que oscilan entre el 50 y el 90% de respuestas satisfactorias^{7,19,20}. Estas diferencias probablemente se basen en la presencia de factores agravantes, de los que el RGE fue el más frecuente, con 79 casos con RGE típico, 138 con RGE atípico y en 119 con ambos. Esta frecuencia del RGE es claramente más alta que en otros estudios similares¹⁹⁻²¹ y puede explicarse por los distintos criterios seguidos para su diagnóstico. El RGE típico —quemazón retroesternal y/o regurgitación— está asociado a peor pronóstico de la tos crónica. La presencia del RGE

Tabla 2
Regresión logística múltiple de factores asociados a la mejoría a 3 meses

Variables	OR (IC 95%)	p
Sexo (hombre)	2,10 (1,00; 4,38)	0,049
RGE típico (sí)	0,45 (0,24; 0,84)	0,012
Trastorno psicosocial (sí)	0,30 (0,09; 1,03)	0,056

RGE: reflujo gastroesofágico.

puede determinar que a pesar de un correcto tratamiento la tos no se resuelva satisfactoriamente antes de los 6 meses²², lo que puede justificar la baja frecuencia de éxitos en nuestra serie, ya que solo analizamos resultados a los 3 meses. El asma tipo tos fue diagnosticada en 56 casos de los 165 estudiados (34%), un porcentaje similar a los de otros estudios.

La tos crónica puede ocasionar RGE por aumento de la presión intraabdominal debido a la contracción diafragmática, y a la inversa, el contenido gástrico que refluye al esófago puede incrementar la sensibilidad del reflejo de la tos, por lo que se admite la posibilidad de un círculo vicioso en esa conexión. No obstante, la literatura reconoce otros 3 mecanismos por los que el RGE puede ocasionar tos crónica, a saber: la microaspiración de contenido gástrico o teoría del reflujo²³, la teoría del reflejo mediado por el nervio vago, con origen en la acidificación del esófago²⁴, y la hiperreactividad bronquial que produce tos, que se desarrolla por la liberación de taquicinas a consecuencia del reflujo ácido en esófago²⁵. Por otro lado, la definición precisa de los síntomas y signos debidos a la extensión extraesofágica del RGE es hoy objeto de controversia. Según las conclusiones del Grupo de Consenso del RGE de Montreal, la definición del RGE comprende síndromes esofágicos y extraesofágicos, y entre los últimos se acepta el síndrome de la tos crónica por reflujo junto a los síndromes del asma por reflujo y de la laringitis por reflujo⁵. La alta frecuencia del RGE en nuestra serie creemos que se debe a la consideración de las manifestaciones extraesofágicas del RGE como válidas para justificar la tos crónica²⁶. Además, también obviamos las limitaciones de la utilización exclusiva de la pHmetría, porque puede significar que la prevalencia de reflujo no ácido o gaseoso sea infraestimada²⁷⁻²⁹, de ahí que consideramos, junto con otros autores, la dismotilidad esofágica como otra alteración asociada a la tos crónica, independiente de la pHmetría³⁰.

En nuestra opinión existe cierta confusión en la literatura al considerar el RGE y el RLF como entidades clinicopatológicas distintas. Morice³¹ fue de los primeros autores en considerar que los síntomas de RLF y el RGE son dos caras de la misma moneda, esto es, el desplazamiento del contenido gástrico desde el estómago a esófago primero, y posteriormente a la vía aérea superior. Este autor demostró que existe una relación lineal entre los síntomas de ambas entidades. El RLF fue diagnosticado en nuestra serie en 72 de 98 casos (73%) mediante el índice de hallazgos endoscópicos de reflujo en laringe, un método que ha acreditado una validez suficiente¹³ como para ser recomendado en todo estudio de pacientes con tos crónica. No obstante, y según nuestro estudio, la presencia del mismo no supone un peor pronóstico en la tos crónica, probablemente por la excelente respuesta al tratamiento específico.

Un tercer factor presente en todas las series de tos crónica es la rinosinusitis conocida hoy como síndrome de la tos asociada a vía aérea superior (STVAS). Este síndrome solo fue detectado en 9 casos de 192 (0,04%), a diferencia de la serie de SEPAR sobre tratamiento secuencial de la tos crónica, en la que este factor agravante se registra en el 48% de tosedores en la fase I. Sin embargo, en dicha serie se considera el diagnóstico de tos crónica a partir de las 3 semanas, lo que hace suponer que en muchos casos podría tratarse de tos posviral con alta frecuencia de síntomas de vía aérea superior que en su gran mayoría se solucionan antes de las 8 semanas. Es conocido que ninguno de los síntomas de STVAS es suficientemente sensitivo o específico. Además, en algunos pacientes la tos crónica puede ser el único síntoma de STVAS, y es a menudo diagnosticada tras la respuesta empírica al tratamiento, ya que el STVAS que dura menos de 8 semanas es muy común en la población general³². Por otro lado, el tratamiento antihistamínico convencional dirigido a la rinosinusitis puede tener un efecto antitusivo central, desvirtuando la especificidad del mismo.

La medición del óxido nítrico exhalado (FENO) en la consulta inicial de los tosedores crónicos muestra dos perfiles claros, uno con

valores superiores a 33 ppb y otro con valores inferiores. En el primer caso demostramos en nuestra experiencia previa que existe una asociación entre tos crónica e inflamación eosinófila de vía aérea, esto es, asma tipo tos y/o bronquitis eosinófila¹⁶. En 66 de los 149 tosedores analizados, el FENO fue superior a 33 ppb, sin embargo los pacientes mostraron una mejoría de grado 3 o 4 a los 3 meses sin diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con FENO inferior, lo que significa una excelente respuesta al tratamiento con corticoides inhalados. Es llamativa la escasa incidencia de fumar en esta serie, con 11 casos, sin que se aprecie una diferencia estadísticamente significativa de peor pronóstico por el hecho de fumar.

Dos son las limitaciones de este estudio. La primera es que el análisis no se hace extensivo a todas las causas de tos, sino a las que son significativas por su frecuencia, por lo que algunos tipos de tos, como la tos idiopática o la tos neurógena laríngea, no se han investigado. En segundo lugar, no se analiza el factor de adherencia al tratamiento por no disponer inicialmente de un método fiable de analizarla, lo que podría incidir en los resultados de la tos crónica al igual que en cualquier proceso que requiera un tratamiento a largo plazo.

Según los resultados de nuestro estudio, el perfil del paciente con tos crónica de escasa respuesta resulta ser preferentemente de sexo femenino, con RGE típico y con un posible trastorno psicossocial asociado. En resumen, el manejo de la tos crónica debe cubrir numerosas posibilidades según el protocolo diagnóstico-anatómico de uso universal, pero se debe tener en cuenta que la presencia de RGE típico puede condicionar un curso menos satisfactorio al tratamiento instaurado, probablemente por la necesidad de más largo tiempo de medicación y por el cumplimiento estricto de las medidas antirreflujo. Por el contrario, el reflujo atípico o la inflamación eosinófila de vía aérea no son factores agravantes que condicionen una peor respuesta en la tos crónica.

Conflicto de intereses

No existe ninguna fuente de financiación ni conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

Bibliografía

- O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:374-80.
- Pavord ID, Fan Chung F. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008;371:1375-84.
- Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*. 2010;188 Suppl 1:82-9.
- McGarvey L, McKeagney P, Polley L, MacMahon J, Costello RW. Are there clinical features of a sensitized cough reflex? *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:59-64.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
- Brightling CE, Monterio W, Green RH, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Induced sputum and other measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir Med*. 2006;100:999-1002.
- De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, et al. Normativa SEPAR. Tos crónica. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:236-45.
- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KT, Widdicombe J, et al., ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24:481-92.
- GEMA 2009 (Guía española para el manejo del asma). *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Supl 1 [consultado 24 Novi 2009]. Disponible en: www.gemasma.com
- Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;129:1165-215.
- Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med*. 2007;101:345-8.
- Leite LP, Johnston BT, Barrelet J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the priming finding in patients with a nonspecific esophageal motility disorders. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1859-65.
- Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:278-82.
- Kharatinov SA, Gonio F, Killy C, Meha S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurement in healthy and asthmatics adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21:433-8.
- Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817-27.
- Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A, Molyneux I, Morice AH. Gastroesophageal reflux, airway eosinophilic inflammation and chronic cough. *Respirology*. 2011;16:994-9.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:53-83.
- Harrell FE. Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New-York: Springer; 2001.
- Poe R, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*. 2003;123:679-84, 13.
- Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnatal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 1999;116:279-84.
- McGarvey LPA, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract*. 1998;52:158-61.
- Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:167-80.
- Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patient with gastroesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax*. 2005;60:488-91.
- Jack C, Carverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Rusell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurement in asthmatics patients with gastroesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50:201, 4.
- Patterson RN, Johnston BT, Ardill JES, Heaney LG, McGarvey LPA. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatics and cough patients with acid reflux. *Thorax*. 2007;62:491-5.
- Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Gut*. 2005;54:1492.
- Patterson RN, Johnston BT, MacMahon J, Heaney LG, McGarvey LPA. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of "reflux cough". *Eur Respir J*. 2004;24:724-7.
- Blondeau J, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastroesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:723.
- Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. La relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:195-203.
- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2000;110:1462-6.
- Morice AH. Is reflux cough due to gastroesophageal reflux disease or laryngopharyngeal reflux? *Lung*. 2008;186 Suppl 1:S103-6.
- Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:1-13.