



Normativa SEPAR

Tos crónica



Adalberto Pacheco^{a,*}, Alfredo de Diego^b, Christian Domingo^c, Adelaida Lamas^d,
Raimundo Gutierrez^e, Karlos Naberan^f, Vicente Garrigues^g y Raquel López Vime^h

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

^b Servicio de Neumología, Hospital La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

^f Centro de Salud Belchite, Zaragoza, España

^g Servicio de Gastroenterología, Hospital La Fe, Valencia, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Severo Ochoa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Tos
Agentes antitusivos
Aspiración respiratoria
Reflujo gastroesofágico
Disfunción de cuerdas vocales

RESUMEN

La tos crónica (TC), o tos que perdura más de 8 semanas, ha merecido un interés creciente en los últimos años debido a los avances producidos que han motivado un cambio de visión respecto a la clásica tríada diagnóstica y terapéutica en vigor desde la década de los setenta. Unos resultados no óptimos en el tratamiento que alcanza los dos tercios de casos, junto a una nueva concepción de la TC como síndrome de hipersensibilidad con 2 polos, periférico y central, similares al dolor crónico, ocasionan que se contemple este problema tan frecuente en la práctica clínica de una nueva manera. Los receptores periféricos de la TC siguen teniendo vigencia bajo la tríada diagnóstica; sin embargo, tanto la convergencia de estímulos como la hipersensibilidad adquirida a nivel del sistema nervioso central son hechos que tienen una repercusión clave en el éxito del tratamiento.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chronic Cough

ABSTRACT

Chronic cough (CC), or cough lasting more than 8 weeks, has attracted increased attention in recent years following advances that have changed opinions on the prevailing diagnostic and therapeutic triad in place since the 1970s. Suboptimal treatment results in two thirds of all cases, together with a new notion of CC as a peripheral and central hypersensitivity syndrome similar to chronic pain, have changed the approach to this common complaint in routine clinical practice. The peripheral receptors involved in CC are still a part of the diagnostic triad. However, both convergence of stimuli and central nervous system hypersensitivity are key factors in treatment success.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cough
Antitussive agents
Respiratory aspiration
Gastroesophageal reflux
Vocal cord dysfunction

Abreviaturas: AP, atención primaria; BE, bronquitis eosinofílica; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; DCV, disfunción de cuerdas vocales; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; FeNO, fracción de óxido nítrico en aire exhalado; GABA, ácido gamma-aminobutírico; HRB, hiperreactividad bronquial; IBP, inhibidores de la bomba de protones; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; LCQ, cuestionario de tos Leicester; PBP, prueba de broncoprovocación; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RAST, Radio Allergo Sorbent Test; RGE, reflujo gastroesofágico; RLF, reflujo laringofaríngeo; SAHS, síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SHL, síndrome de la hipersensibilidad laríngea; SHTC, síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica; SNC, sistema nervioso central; STCAVAS, síndrome de la tos crónica asociado a vía aérea superior; TC, tos crónica; TCR, tos crónica refractaria; TRP, *transient receptor potential channel*; TRPV1, *transient receptor potential vanilloid*.

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.019>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La tos crónica (TC), o tos que perdura más allá de 8 semanas, es el síntoma más frecuente en la práctica médica ambulatoria. La investigación de los mecanismos de producción del dolor crónico y de la TC ha detectado vías neuronales similares en ambos síntomas, por lo que el avance investigador sobre el primero ha sido aprovechado para entender mejor la valoración de la TC. Esta Normativa expone los problemas médicos que tienen a la TC como síntoma predominante o aislado teniendo presente el nivel de evidencia y el grado de recomendación en las propuestas (sistema GRADE)¹. Al respecto, es necesario señalar que en la TC la evidencia disponible se basa sobre todo en estudios observacionales².

Esta Normativa se desarrollará en 3 partes: a) Descripción y manejo del síntoma TC; b) Manejo de la TC en las distintas escalas de la asistencia médica, y c) Problemas y perspectivas planteados en la TC.

Cada parte puede tener diversos subapartados.

Descripción y manejo del síntoma tos crónica

Definición

La tos es un síntoma inherente a la protección del aparato respiratorio. La duración de la tos a lo largo del tiempo se ha establecido en aguda (o tos que no sobrepasa las 4 semanas), subaguda (hasta 8 semanas) y crónica (tos de más de 8 semanas)³. En este documento se va a desarrollar la TC, a la que dividiremos en específica e inespecífica según esté asociada o no a una causa conocida. Por último, fijaremos el conocimiento actual y las normas sobre la TC refractaria (TCR), o TC que persiste a pesar de las terapias dirigidas a las asociaciones conocidas.

Epidemiología

La TC es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia variable en la población general de entre el 12 y el 3,3%^{4,5}. El hábito de fumar está muy vinculado a la TC, pues existe una prevalencia de TC 3 veces más alta que los que nunca han fumado o los exfumadores⁶. Una mayor prevalencia de TC también ha sido relacionada a la contaminación ambiental⁷.

En el primer contacto del médico con un paciente con TC se deben apreciar las causas generales de TC así como los síntomas de alarma asociados (tabla 1). En todas las guías de la TC al uso, si el tosedor crónico tiene una radiografía de tórax normal, no fuma y no toma inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), se plantean las causas asociadas de la TC con repercusión directa en el tratamiento inicial.

Fisiopatología de la tos crónica

El lugar que ocupa la TC en la sintomatología que explica el paciente aparece bien como aislada o bien como un síntoma más junto a otros. Los mecanismos neurobiológicos en el dolor crónico y en la TC son similares⁸, y así, para una magnitud concreta de estímulo doloroso o tusígeno, el paciente con dolor crónico o TC responde más intensamente que si fuera sano; es lo que ha sido denominado hipertusia (similar a la hiperalgesia), y si el paciente recibe un estímulo en absoluto doloroso o tusígeno y responde excesivamente, entonces el estado se denomina alotusia (o alodinia)⁹. Hipertusia o alotusia son estados clínicos que se agrupan ahora bajo el concepto de «síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica» (SHTC). La complejidad del circuito de la tos es incuestionable, porque desde el inicio diferentes estímulos pueden interactuar entre ellas⁸ (fig. 1). Resumiendo, por la repercusión que la fisiología de la TC pueda tener, en el tratamiento de la misma debemos actualmente considerar: a) que el circuito neurológico de

Tabla 1

Causas de tos crónica y síntomas de alarma

Causas de tos crónica	<ul style="list-style-type: none"> ● Infecciones agudas traqueobronquiales incluyendo tos ferina ● Infecciones crónicas: bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística ● Afecciones de vía aérea: bronquitis crónica, traqueopatía osteocondroplásica, asma, goteo posnasal ● Enfermedades del parénquima pulmonar: fibrosis intersticial difusa, enfisema, sarcoidosis ● Tumores: carcinoma broncogénico, carcinoma bronquioloalveolar, tumores de la vía aérea benignos, tumores mediastínicos ● Cuerpos extraños en la vía aérea ● Irritación del meato auditivo externo ● Enfermedades cardiovasculares: fallo ventricular izquierdo, infarto pulmonar, aneurisma aórtico ● Otras enfermedades: reflujo gastroesofágico o reflujo esofágico-bronquial, divertículo de Zenker, acalasia, aspiración recurrente, suturas endobronquiales ● Fármacos: inhibidores de la enzima angiotensina, coartivina
Síntomas de alarma	<p>Hemoptisis, ronquera, producción importante de esputo, síntomas sistémicos, enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada con: pérdida de peso, anemia, hematemesis, disfagia o nula respuesta al tratamiento específico, atragantamiento o vómitos, neumonías recurrentes o radiografía de tórax anómala</p>

la tos puede estar afectado en sí mismo, o b) la intervención de un factor agravante que altere el reflejo de la tos (fig. 2).

El mecanismo neurológico de la tos humana tiene su origen en una estimulación de las terminaciones en las neuronas que convergen en el centro de la tos y que son de 2 tipos: fibras C no mielinizadas y fibras A δ mielinizadas^{10,11}. La mayoría de las fibras C responden a un rango de estímulos irritantes de origen inflamatorio en contraste con las fibras A δ , que responden a estímulos mecánicos y ácidos¹².

Tres son los mecanismos del aumento de la excitabilidad en el centro de la tos en el SNC¹³: hipersensibilidades periférica, central y secundaria (fig. 3). En el caso de la sensibilización central, se aprecian habitualmente parestesias en el área laríngea así como hipertusia o alotusia que indican una respuesta neuropática¹⁴. En el segundo mecanismo las conexiones con el centro de la tos que pasan a través del cerebro emocional condicionarían una participación de la conciencia y el estado emocional en el control de la tos.

Por otro lado, es importante conocer que el fenómeno de la convergencia de estímulos periféricos diversos tiene aplicación práctica, como sustenta la Guía Australiana de la Tos Crónica de 2010, que recomienda en la TCR la triple terapia simultánea con corticosteroides inhalados, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y logopedia¹⁵ (*Recomendación consistente/evidencia muy baja*); una vez se adquiere la hipersensibilidad central se establece un mecanismo de mayor sensibilidad ante estímulos periféricos de escasa intensidad que puede ser el origen de la llamada hipersensibilidad visceral. Este fenómeno ha sido denominado hipersensibilidad secundaria (fig. 3). El problema es que la hipersensibilidad central puede decrecer clínicamente sin modificarse la magnitud del test de la capsaicina para la TC por hipersensibilidad periférica¹⁶.

Estudio de la tos: caracterización clínica y medidas de laboratorio

La percepción de la tos puede expresarse de forma diferente según la patología causante. En general, la tos que acompaña a las enfermedades de las vías aéreas superiores o al reflujo

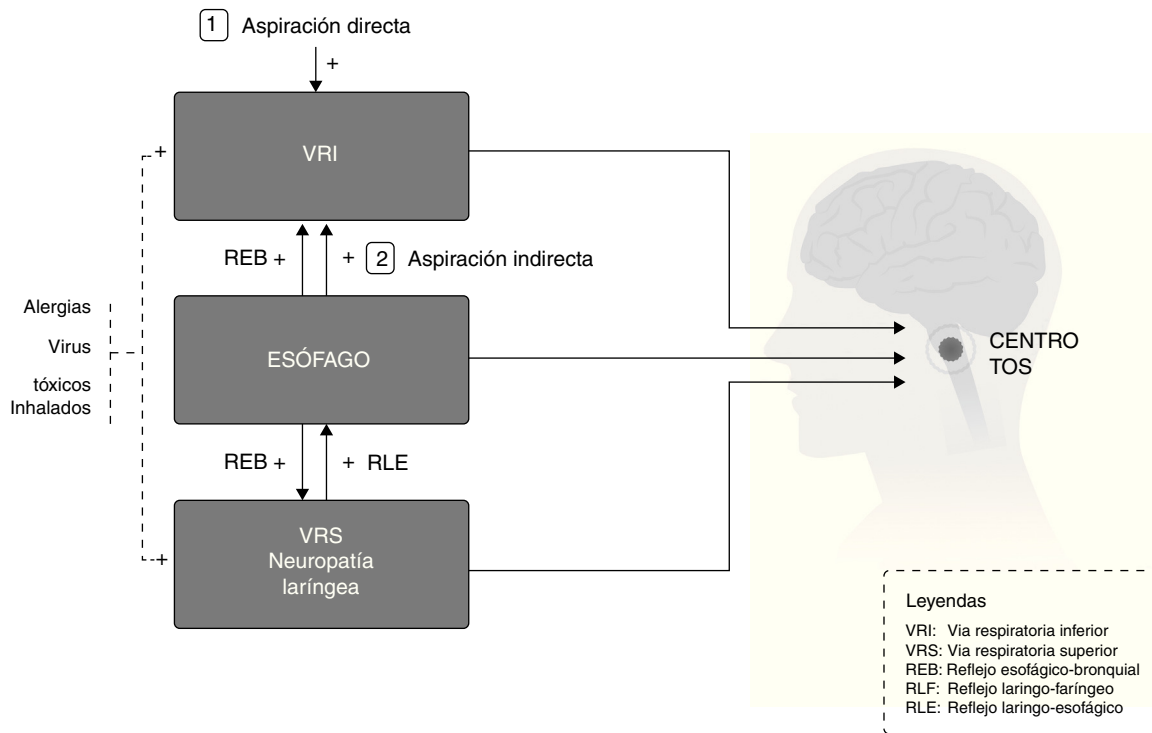


Figura 1. Interacciones de estímulos periféricos del reflejo de la tos.

laringofaríngeo (RLF) se muestra como una irritación en la garganta. La sensación previa a toser o «urge to cough» ha sido objeto de estudios recientes que han permitido localizar su origen en el cerebro^{17,18}. Con respecto a las características de la tos, en los últimos años se han desarrollado algunos cuestionarios estandarizados cuya validación aún precisa estudios adicionales¹⁹. Su

utilidad práctica aún es escasa (*Recomendación débil/evidencia baja*). La intensidad y la frecuencia de la tos tienen poco valor diagnóstico. Su utilidad mayor está en el estudio del efecto terapéutico de fármacos antitusivos. De forma simplificada, la intensidad de la tos se recoge mediante cuestionarios de síntomas o con escalas cuantificadas, en su mayoría de tipo analógico-visual (*Recomendación*

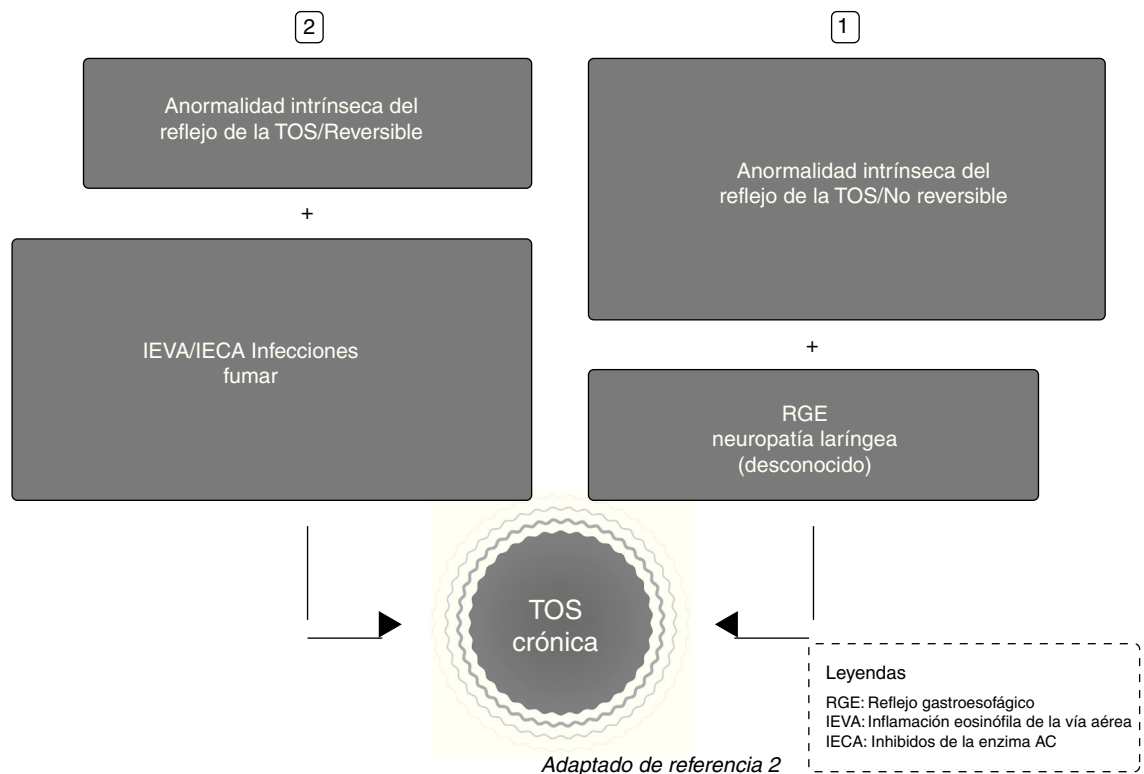


Figura 2. Dos posibles vías de acceso de los estímulos para la tos crónica.

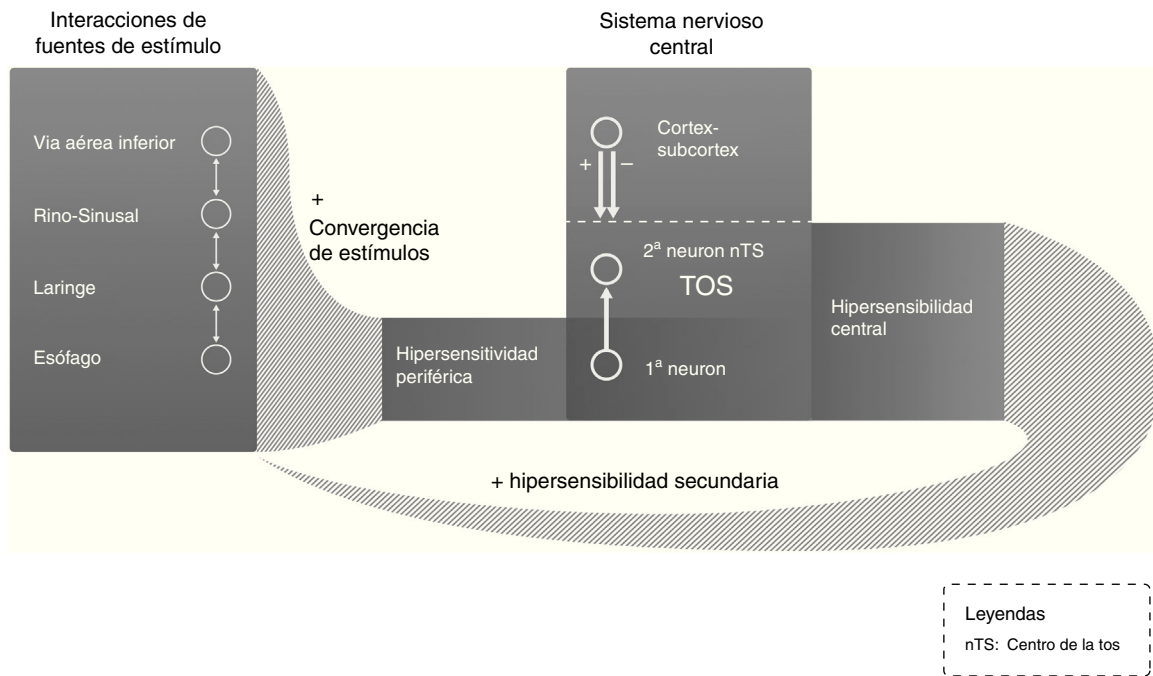


Figura 3. Circuito de retroalimentación neurológica de la tos crónica.

Adaptada de Pacheco¹³.

débil/evidencia baja). El impacto de la tos en la calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro de utilidad que se puede medir de forma objetiva. Hasta el momento, el más aceptado es el Cuestionario de tos Leicester (LCQ)²⁰. La importancia de medir el impacto de la tos en la calidad de vida es alta (*Recomendación consistente/evidencia moderada*).

El segundo aspecto a considerar es el estudio del reflejo tusígeno y su sensibilidad mediante técnicas objetivas de provocación con sustancias inhaladas. La descripción de las mismas ha sido publicada en una normativa reciente de la Sociedad Europea de Respiratorio²¹. La capsaicina tiene su mecanismo de acción directo a través de receptores específicos (TRPV1). Recientemente se han propuesto otros métodos de expresión de resultados mediante el análisis completo de la curva dosis-respuesta midiendo la ED50 y el Emax²². La sensibilidad y la especificidad del test de capsaicina en el diagnóstico diferencial de las causas de TC y en los individuos sanos son bajas^{23,24}. Se recomienda en el momento actual en estudios epidemiológicos o para conocer el efecto de los fármacos (*Recomendación consistente/evidencia moderada*). La inhalación de polvo seco de manitol tiene una buena correlación con el test de la capsaicina, pero al igual que este, la sensibilidad y la especificidad son bajas (*Recomendación consistente/evidencia baja*). La cuantificación de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) alta (por encima de 30 o 38 ppb [partes por mil millones], según autores) predice una respuesta favorable a terapia con corticosteroides en la TC²⁵; igualmente, la cuantificación de eosinófilos en esputo y sangre periférica permite caracterizar un grupo de pacientes con TC con inflamación eosinófila de vía aérea con potencial respuesta a corticoterapia²⁶ (*Recomendación consistente, calidad de evidencia baja*).

Causas específicas asociadas a tos crónica

El enfoque fisiopatológico de la TC ha evolucionado recientemente, de manera que actualmente se explica como una respuesta neurológica unitaria a estímulos procedentes de diversos orígenes anatómicos^{27,28} pero con interacciones entre ellos (*Recomendación consistente/evidencia moderada*) (fig. 1). En la actualidad se

considera que: a) la TC es parcial o totalmente resistente al tratamiento específico hasta en dos tercios de los pacientes²⁹, y b) la mayoría de los individuos portadores de las entidades de la tríada anatómica-diagnóstica no tienen TC.

Nuevas perspectivas en el mecanismo del reflejo de la tos apuntan a que es en la laringe donde se manifiesta mayoritariamente la sintomatología de estos pacientes³⁰, de ahí que se haya introducido el concepto de «síndrome de hipersensibilidad laríngea» (SHL) como la base clínica fundamental en la TC, sobre todo la refractaria³¹.

Tos crónica y afecciones de la vía aérea inferior

En la *bronquitis bacteriana prolongada o persistente*, un tratamiento largo de más de 2 semanas, con antibióticos dirigidos hacia el germen causante, conduce a la completa resolución de la TC³² (*Recomendación consistente/evidencia moderada*). En el *asma* se aceptan hoy 2 fenotipos: la llamada asma eosinofílica y la neutrofílica. Recientemente se ha descrito que el 75% de los pacientes con asma neutrofílica presentan TC moderada o grave³³ (*Recomendación débil/evidencia baja*). El estudio de la inflamación eosinófila de la vía aérea a través de la medida del FeNO y la eosinofilia en esputo tienen elevada especificidad y sensibilidad y prevén buena respuesta a los corticosteroides³⁴ (*Recomendación consistente/evidencia moderada*). El diagnóstico de asma se establece con una obstrucción bronquial reversible, variabilidad del flujo espiratorio máximo o hiperreactividad bronquial (HRB) mediante la realización de una espirometría con prueba broncodilatadora, monitorización del flujo espiratorio máximo o prueba de broncoprovocación (PBP) (*Recomendación consistente/evidencia alta*). Una PBP negativa permite descartar el diagnóstico de asma y, si es positiva, el valor predictivo positivo oscila entre el 60-80%³⁵ (*Recomendación consistente/evidencia alta*). La presencia de HRB sin demostración de obstrucción variable al flujo en TC conduce al diagnóstico de «tos equivalente asmático» o tos variante asma³⁶; en este caso, los antileucotrienos parecen ser más efectivos que en el asma clásico³⁷ (*Recomendación consistente/evidencia baja*). Recientemente se describió un cuadro de TC con eosinofilia en esputo inducido, ausencia de HRB y buena

Tabla 2
Diagnóstico diferencial entre diferentes enfermedades con inflamación eosinófila de las vías aéreas asociadas a tos crónica

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

Modificado de Desai y Brightling (Cough: Asthma, eosinophilic diseases. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:123) y Morice (Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:253-259). Adaptado de Desai y Brightling⁸⁶.

respuesta a los corticosteroides al que llamaron *bronquitis eosinofílica* (BE) con una prevalencia entre el 7-33%³⁸. Las similitudes y diferencias entre estas entidades están resumidas en la [tabla 2](#). En cuanto a la recientemente descrita asma neutrófila asociada a TC y reflujo gastroesofágico (RGE), se ha propuesto el tratamiento con macrólidos sin concretar específicamente el resultado en la TC³⁹ (*Recomendación débil/evidencia baja*). Igualmente, en el tratamiento del asma con predominio eosinófilo ha tenido éxito el anticuerpo monoclonal mepolizumab; sin embargo, no se resolvía la TC acompañante⁴⁰, lo que sugirió que la inflamación podría estar mediada por mastocitos.

Tos crónica y afecciones de vía aérea superior

Las afecciones en laringe se han considerado de forma habitual en la tríada diagnóstica como el síndrome de la TC asociado a vía aérea superior (STCAVAS), previamente llamado síndrome de goteo posnasal; sin embargo, recientemente, y dada la alta frecuencia de síntomas laríngeos en la TC, se ha incluido el SHL vinculado a la neuropatía laríngea.

Cinco son las afecciones de la vía aérea superior que pueden cursar con TC: rinitis alérgica, rinosinusitis crónica del adulto, apnea obstructiva del sueño, disfunción de cuerdas vocales (DCV) y la manifestación extraesofágica del RGE o RLF.

Rinitis alérgica: se diagnostica por signos y síntomas de inflamación nasal y se identifican alérgenos específicos en los test cutáneos o el RAST. El manejo de esta afección debe seguirse según pautas de la reciente guía⁴¹. **Rinosinusitis crónica:** el tratamiento comprende irrigación de fosas nasales con suero salino, corticosteroides orales por un mínimo de un mes y antibióticos orales hasta 3 meses en caso de sinusitis purulenta (*Recomendación consistente/evidencia moderada*).

Apnea obstructiva del sueño (ver el apartado «Tos crónica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño»).

Disfunción de cuerdas vocales: la DCV se diagnostica por el estrechamiento episódico de las cuerdas vocales durante la inspiración que ocasiona disnea inspiratoria y TC⁴². La TC está presente en más del 50% de adultos que la padecen. La DCV se diagnostica por la observación del estrechamiento de glotis en la laringoscopia o por la caída de más del 25% del flujo inspiratorio durante la maniobra de provocación con suero salino⁴³. El manejo consiste en el tratamiento de las comorbilidades asociadas como asma, rinosinusitis, RGE o uso de IECA (*Recomendación débil/evidencia baja*), así como en la aplicación de técnicas de logopedia⁴³ (*Recomendación consistente/evidencia moderada*).

Reflujo laringofaríngeo (RLF) (ver en el siguiente apartado).

Tos crónica y reflujo gastroesofágico. Reflujo laringofaríngeo

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se ha asociado a una gran variedad de manifestaciones extraesofágicas, siendo la TC una de ellas⁴⁴.

Relación entre tos crónica y reflujo gastroesofágico. En una serie de pacientes con TC, al estudiar la asociación temporal entre los

Tabla 3

Grados de recomendación/evidencia del tratamiento antirreflujo en pacientes con tos crónica

Tratamiento	Grado de recomendación	
Medidas generales y dietéticas	Recomendación consistente	Calidad evidencia baja
Antagonistas H2	Recomendación consistente	Calidad evidencia baja
IBP	Recomendación consistente	Calidad evidencia moderada
Procinéticos	Recomendación débil	Calidad evidencia muy baja
Cirugía antirreflujo	Recomendación débil	Calidad evidencia baja

episodios de tos, registrados mediante un análisis acústico, y los episodios de RGE, registrados mediante la pH-impedanciometría esofágica ambulatoria, Smith et al.⁴⁵ observaron que la tos podía aparecer antes o después (50% de las ocasiones) de los episodios de RGE. Wu et al.⁴⁶ mostraron que la perfusión de ácido en el esófago distal incrementa la sensibilidad al reflejo de la tos en pacientes asmáticos pero no en individuos normales. Por último, recientemente se ha sugerido que la TC podría originarse como consecuencia del contacto lesivo del RGE sobre la laringe, provocando una neuropatía laríngea^{47,48}, siendo entonces la TC considerada como un trastorno neuropático secundario al RGE.

Diagnóstico de la tos crónica asociada a reflujo. Para verificar la asociación RGE-tos la prueba más útil es el registro ambulatorio conjunto y durante 24 h de la pH-metría e impedancia esofágicas, capaz de detectar episodios de RGE ácido (pH < 4), débilmente ácido (pH entre 4 y 7) y alcalino (pH > 7) y de características líquidas y también aerosolizadas⁴⁵.

Tratamiento de la tos crónica asociada al reflujo gastroesofágico. El tratamiento antirreflujo para la TC se detalla en la [tabla 3](#). Se han publicado 2 revisiones sistemáticas al respecto^{49,50}. En adultos, existe insuficiente evidencia para concluir definitivamente que los IBP sean beneficiosos para la tos asociada a RGE; no obstante, la presencia de RGE anormal o la asociación temporal de RGE con tos determinan que la respuesta al tratamiento es mejor⁵⁰. En aquellos pacientes que no presenten ninguno de estos indicadores de RGE podría justificarse el tratamiento al menos 2 meses si cumplen las siguientes circunstancias: no fumador, no consumo de IECA, radiografía de tórax normal y ausencia de asma, de goteo nasal posterior y de bronquitis eosinofílica no asmática⁵¹.

Reflujo laringofaríngeo: el RLF se considera como el RGE que alcanza la zona de laringe-faringe y su diagnóstico se confirma por: a) síntomas de reflujo extraesofágico, o b) fibroscopia laríngea. Para lo primero se ha validado el «índice de síntomas de reflujo», y para lo segundo, el «índice de hallazgos endoscópicos de reflujo»⁵², ambos con una calificación de *Recomendación débil/evidencia moderada* ([tablas 4 y 5](#)).

El tratamiento del RGE con RLF adicional es similar al descrito en el RGE asociado a TC, esto es, con altas dosis de IBP (20 o 40 mg cada 12 h), que debe prolongarse al menos 2 meses; si al cabo de

Tabla 4
Índice de síntomas de reflujo en laringe

En el último mes, ¿cómo le han afectado estos síntomas?	Nada					Severo
	0	1	2	3	4	5
Ronquera, disfonía u otro problema de voz						
Aclarar la garganta, tragar saliva constantemente						
Exceso de moco en la garganta, moco posnasal						
Tos tras acostarse						
Dificultad para respirar						
Tos seca paroxística (crisis)						
Sensación de cuerpo extraño en la garganta						
Dolor torácico, acidez retroesternal, dispepsia						

Más de 13 puntos sugieren reflujo laringofaríngeo.

Tabla 5
Índice de signos endoscópicos de reflujo laringofaríngeo

Edema subglótico	2: si presente				
Obliteración ventricular	2: parcial				4: completo
Eritema-hiperemia	2: solo interaritenoides				4: completo
Edema cuerda vocal	1: moderado	2: moderado	3: severo		4: polipoideo
Edema laríngeo difuso	1: moderado	2: moderado	3: severo		4: obstructivo
Hipertrofia comisura posterior	1: moderado	2: moderado	3: severo		4: obstructivo
Granuloma. Granulación	2: si presente				
Moco endolaríngeo denso	2: si presente				

Más de 6 puntos sugieren reflujo laringofaríngeo.

ese tiempo no hay respuesta, los IBP deben suspenderse (*Recomendación consistente/evidencia moderada*), pero si el paciente muestra mejoría de su TC se deberían reducir los IBP a una vez al día y a continuación seguir con la dosis mínima requerida para mantener una adecuada supresión ácida. Si por el contrario el paciente no mejora y persiste la sospecha de TC por RGE, se recomienda realizar una pH-metría/impedanciometría con manometría adicional (*Recomendación débil/evidencia alta*). Si existe sospecha confirmada de RLF pero falla la terapia con IBP, algunos autores han comunicado mejoría con agonistas GABA como baclofeno con dosis crecientes hasta 30 mg al día⁵³, o la adición de alginatos (Gaviscon)⁵⁴. La funduplicación como tratamiento del RLF con TC requeriría la presencia de una complicación mayor del RGE o el riesgo de aspiración masiva (*Recomendación débil/evidencia baja*) (tabla 3). La hipersensibilidad tusígena a resultas de una neuropatía laríngea sensorial y RLF asociado ha mostrado resultados eficaces con fármacos neuromoduladores⁵⁵.

Ante la sospecha clínica de la existencia de interacción entre RLF y neuropatía laríngea las medidas complementarias son 2: cambios higiénico-dietéticos y tratamiento logopédico. La elevación de la cabecera de la cama y el decúbito lateral izquierdo, así como la pérdida de peso, mejoran el tiempo total del pH esofágico menor de 4 (*Recomendación consistente/evidencia baja*)⁵⁶; recientemente, en un estudio sobre el RGE, un tiempo menor de 3 h entre cenar y acostarse se relacionaba significativamente con las recidivas del RGE⁵⁷. En cuanto al tratamiento logopédico, reduce la respuesta del reflejo de tos inducido por capsaicina⁴³.

Tos crónica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño

En general, tanto en individuos sanos como en pacientes con TC, la frecuencia de la tos es mayor durante el día. En algunas enfermedades relacionadas con el sueño, como es el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), la relación es distinta⁵⁸. La prevalencia de TC en esta población es muy alta, llegando a ser del 33-39%⁵⁹. En nuestra experiencia⁶⁰, el 42% de pacientes con SAHS refieren TC, de los cuales un 31% puntuaban alto en los síntomas de RGE. Con respecto a los efectos de la CPAP sobre la tos, se ha demostrado una mejoría significativa al desaparecer la tos en el 67% de ellos. De forma similar, cuando se analizó retrospectivamente la prevalencia de SAHS en pacientes con TC⁶¹, se observó que un 44% tenían criterios de SAHS. En resumen, la asociación entre SAHS

y TC es frecuente y debe investigarse siempre, especialmente en pacientes con RGE asociado (*Recomendación consistente/evidencia moderada*). El tratamiento con CPAP puede estar indicado para la mejoría de la TC (*Recomendación débil/evidencia moderada*), si bien se requieren más estudios al respecto.

Miscelánea; tos crónica postinfecciosa, tos crónica psicógena.

Otras entidades con tos crónica.

Tos crónica postinfecciosa. Numerosas publicaciones sugieren que la mayoría de las toses que se relacionan con infecciones de las vías respiratorias superiores se resuelven en un período no mayor de 3 semanas; sin embargo, la tos puede tardar más en una pequeña proporción de pacientes adultos. *Bordetella pertussis*, el agente de la tos ferina, es cada vez más reconocida como causa de TC. El diagnóstico se establece con el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR en inglés) en muestras de vía aérea superior (*Recomendación débil/evidencia baja*). El tratamiento antibiótico con azitromicina debería ser considerado en casos sospechosos, pero no produce la mejora de los síntomas sino la disminución de la transmisión (*Recomendación consistente/evidencia alta*)⁶².

Tos crónica psicógena. En una reciente revisión sobre tos psicógena, de un total de 18 estudios no controlados⁶³ se identificaron 223 pacientes; el 96% eran niños y adolescentes, y el 95% de los pacientes no tenían tos durante el sueño. La hipnosis es eficaz en la resolución de la tos en el 78% de los pacientes. La gran mayoría de las mejorías observadas se produjo en el grupo de edad pediátrica. En conclusión, existe una evidencia de baja calidad para apoyar una estrategia particular que defina y trate la tos psicógena, tos como hábito y tos como tic. En general, el diagnóstico de tos psicógena debe hacerse después de descartar causas más comunes de TC y cuando la TC mejora con modificaciones conductuales y/o terapia psiquiátrica⁶⁴.

Otros tipos de tos crónica. La TC en exposición ocupacional se ha descrito en trabajadores del vidrio y en ambientes con alto contenido de polvos y materiales orgánicos⁶⁵. Un síndrome de neuropatía sensorial con disfunción del sistema nervioso autónomo, tos y RGE⁶⁶ señala una disfunción genética en la red neurológica del tracto digestivo. La TC por irritación de la rama auricular de nervio vago (nervio de Arnold) puede ocurrir raramente, al igual

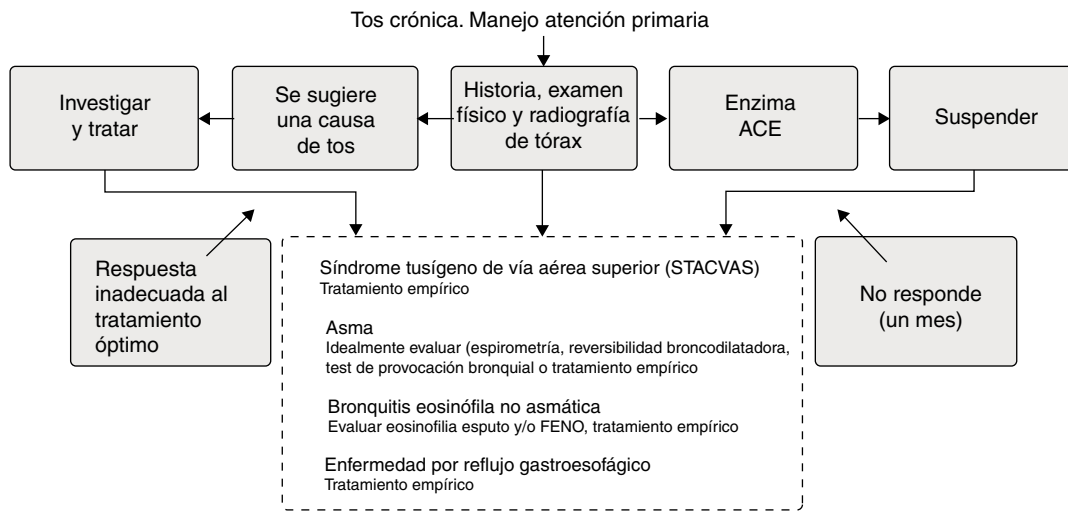


Figura 4. Algoritmo de manejo de la tos crónica en atención primaria.

que la TC que acompaña a la traqueobroncopatía osteocondroplásica. Otras causas raras de TC deben ser sistematizadas según la tabla 1.

Manejo de la tos crónica en las distintas escalas de asistencia médica

Tos crónica en atención primaria

En la mayoría de los pacientes con TC que se presentan en atención primaria (AP) se puede dirigir su diagnóstico según se detalla en la figura 4 (Recomendación consistente/evidencia moderada). En

un estudio se encontró que solo un 31% de los pacientes tenían alguna alteración radiográfica o que orientara el diagnóstico⁶⁷. El tratamiento empírico y secuencial basado en un protocolo ha demostrado ser rentable^{68,69}. En un estudio reciente de 112 pacientes con TC⁶⁹ se muestran la sensibilidad y la especificidad de los síntomas para 3 de las patologías más frecuentes asociadas a TC, y que se detallan en la tabla 6.

Tos crónica en atención especializada

En las figuras 5 y 6 se muestra el algoritmo de manejo en los pacientes con TC que son enviados desde la AP a un escalón

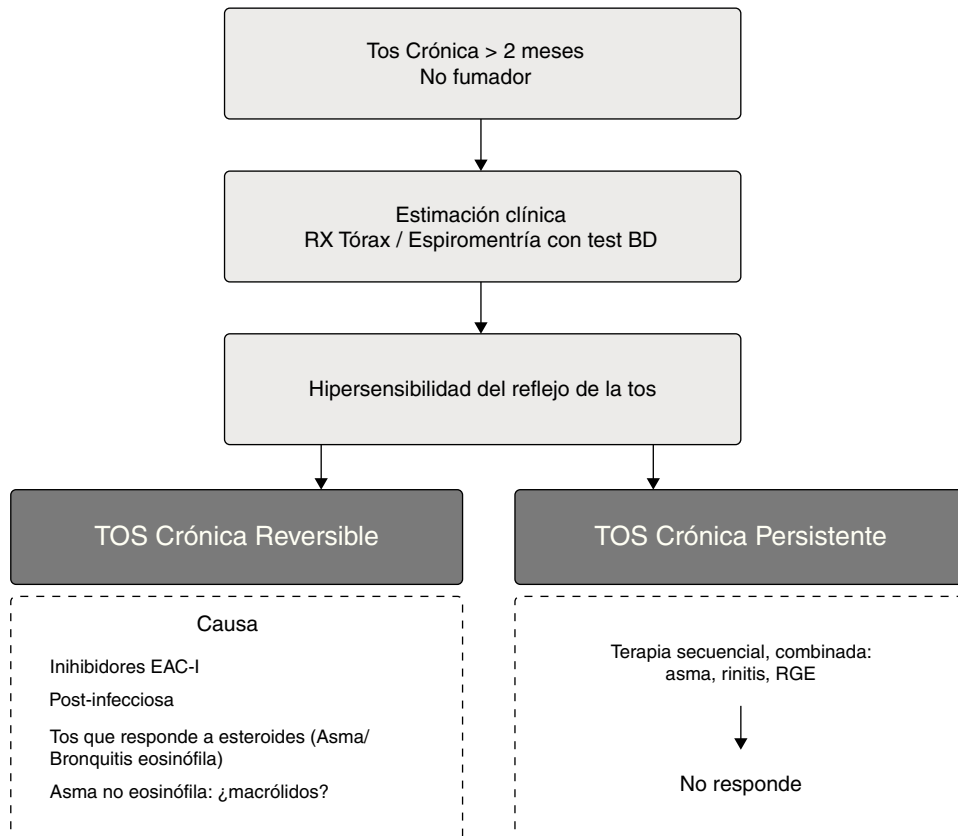


Figura 5. Manejo práctico de pacientes con tos crónica.

Tabla 6
Sensibilidad y especificidad de los síntomas y signos de la tos crónica

Enfermedad	Síntomas y parámetros observados	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	p
Asma	Sibilancias	94	66	< 0,001
	Disnea	82	51	0,009
	Obstrucción de la vía aérea ^a	35	80	0,07
	Reversibilidad bronquial	11	95	0,2
Reflujo gastroesofágico	Sabor ácido en la boca	50	80	0,01
	Pirosis retroesternal	72	68	0,001
Rinitis	Goteo retronasal	100	67	0,002
	Carraspeo	100	37	0,07

^a Obstrucción de la vía aérea medida por el cociente FEV1/FVC < 70%.

ambas opciones con *Recomendación consistente/pero con escasa evidencia* todavía (fig. 7).

Tos crónica en pediatría

Se considera TC la que dura más de 4 semanas, de acuerdo con las guías americana y australiano-neozelandesa⁷⁰, o más de 8 semanas de acuerdo con la guía británica⁷¹. Las causas de TC en el niño varían en función de la edad según diversos estudios epidemiológicos (*Recomendación consistente/evidencia alta*). En niños escolares las causas más frecuentes son: asma (27%), equivalente asmático (15,5%) y RGE (10%). A partir de la adolescencia, las causas de TC se consideran similares a las del adulto.

Evaluación diagnóstica de la tos crónica en el niño

La historia clínica, los síntomas y signos de alarma (tabla 7) y la exploración física y pruebas diagnósticas iniciales son similares a las propuestas para el adulto.

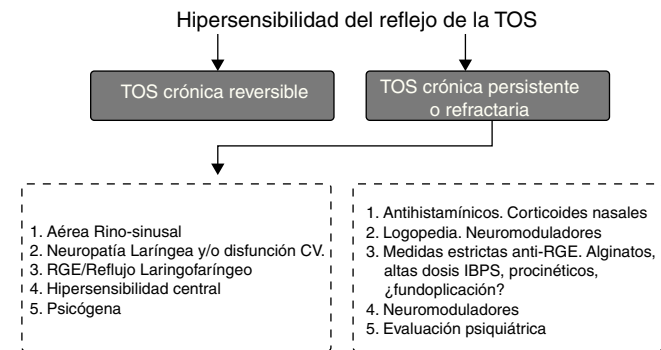


Figura 6. Algoritmo de manejo de la tos crónica refractaria.

superior de asistencia. Tras descartar que el paciente con TC no tiene asma de tipo neutrófilo, las alternativas de tratamiento son los neuromoduladores, básicamente gabapentina (300 a 1.800 mg al día) y amitriptilina (10 a 20 mg al día) y las técnicas de logopedia,

Tos crónica. Manejo Medicina Especializada

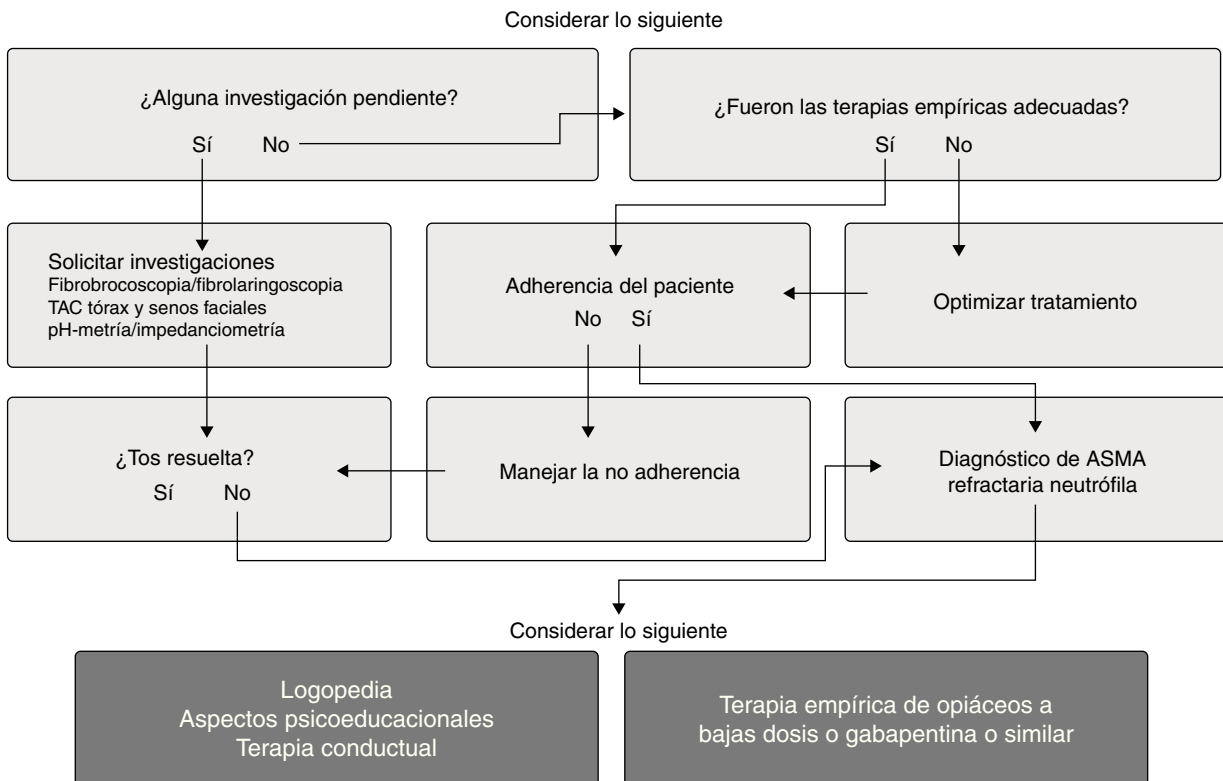


Figura 7. Manejo de la tos crónica en unidades especializadas.

Tabla 7
Síntomas y signos de alarma en el niño con tos crónica

Síntomas y signos de alarma	Comentarios
Auscultación anormal	Asma, bronquitis, cuerpo extraño, FQ, anomalías congénitas...
Tos húmeda o productiva	Enfermedades supurativas (FQ, BQ, DCP, BBP...), bronquitis
Tos inicio brusco tras episodio de atragantamiento	Aspiración de cuerpo extraño
Tos en relación con alimentación o deglución	Síndromes aspirativos
Disnea crónica	Patología torácica (vía aérea o parénquima), cardiaca...
Disnea con ejercicio	Asma, enfermedad pulmonar...
Soplo cardíaco	Enfermedad cardíaca
Presencia de patología neurológica	Síndromes aspirativos, debilidad muscular...
Deformidades en la pared torácica	Malformaciones, enfermedad pulmonar crónica grave...
Hemoptisis	Enfermedad supurativa, anomalías vasculares, bronquitis...
Neumonías recurrentes	Asna, cuerpo extraño, malformaciones, inmunodeficiencias...
Fallo de medro	Enfermedad pulmonar, enfermedad supurativa cardíaca
Presencia de acropaquias	Enfermedades crónicas
Coexistencia de comorbilidades	Bronquitis bacteriana persistente

BBP: bronquitis bacteriana persistente; BQ: bronquiectasias; DCP: discinesia ciliar primaria; FQ: fibrosis quística.

Tabla 8
Causas de tos inexplicable del adulto

- El médico no sigue los tratamientos recomendados en las guías prácticas acreditadas
- El paciente no sigue las recomendaciones del tratamiento
- El desarrollo de serias comorbilidades que obliga a los pacientes a abandonar las exploraciones o no seguir los planes de tratamiento
- El diagnóstico es correcto, pero la tos es refractaria al tratamiento prescrito
- Una combinación de las 3 anteriores
- No hay una explicación al paciente sobre su participación activa en el control de la tos
- La tos es verdaderamente refractaria

Modificado de Irwin⁷⁴.

Tratamiento de la tos crónica en el niño

El tratamiento de la TC debe realizarse teniendo como objetivo eliminar el agente causal^{70,71}. Si la TC inespecífica es predominantemente seca, se recomienda un ensayo terapéutico con corticosteroides inhalados a dosis medias durante 2-12 semanas, y si no responde al tratamiento, se debe retirar el mismo⁷². En los casos de TC inespecífica productiva se puede valorar iniciar un ciclo de antibióticos durante 2-3 semanas⁷³ (*Recomendación consistente/evidencia alta*). No está indicado el empleo de antitusivos de acción central (*Recomendación consistente/evidencia alta*).

Problemas y perspectivas planteadas en la tos crónica

Tos crónica refractaria y nuevos tratamientos

Hoy se asume que alcanzar el control parcial de la tos puede ser ya suficiente, puesto que es difícil lograr la total erradicación de la misma, excepto en algunos casos (fig. 5). El tratamiento no satisfactorio en la TC puede ser debido a varias causas⁷⁴ (tabla 8). En la TCR debemos en primer lugar optimizar las posibilidades del tratamiento (fig. 6), y a continuación hay 2 conceptos que merecen especial atención: a) el SHL, y b) la hipersensibilidad central⁷⁵ (*Recomendación consistente/evidencia moderada*). Los fármacos antitusivos deberían dirigirse contra el «urge to cough» pero diseñados para dejar sin modificar la tos protectora-refleja.

La lidocaína nebulizada según la evidencia disponible aparece como una opción de terapia de segunda línea⁷⁶.

Sobre el segundo concepto, la hipersensibilidad central y su tratamiento en TC, ha merecido un interés creciente el uso de la gabapentina en la TCR, con una respuesta positiva en alrededor del 60% de pacientes (*Recomendación consistente/evidencia moderada*)⁷⁷. La terapia neuromoduladora se perfila como la vía futura en el tratamiento de la hipersensibilidad central⁷⁸. Otros agentes similares sobre los que disponemos de pequeños estudios observacionales son pregabalina, amitriptilina y baclofeno. La amitriptilina o la morfina a dosis bajas han demostrado mejoría subjetiva en el LCQ (*Recomendación débil/evidencia moderada*)⁷⁹.

La eficacia de los supresores de la tos de adquisición farmacéutica libre no ha sido demostrada en TC⁸⁰. En una revisión reciente con el dextrometorfano se ha observado un modesto descenso en la severidad y frecuencia de la tos frente a placebo⁸¹. La codeína no ha logrado mejorar el reflejo de la tos inducido por la capsaicina⁸². En la actualidad se recomienda su uso en la TC sin respuesta a antitusivos no opiáceos (*Recomendación débil/evidencia baja*).

Recientemente se han evaluado fármacos para disminuir la hipersensibilidad periférica centrándose en la terapia bloqueadora de receptores TRP⁸³. El tiotropio inhalado ha demostrado recientemente en animales de laboratorio que inhibe los receptores TRPV1⁸⁴. Otro agente prometedora en el tratamiento de la TC es otro antagonista, pero del receptor purinérgico P2X3, el AF-219, que actúa también sobre las fibras C periféricas⁸⁵ y con efecto reductor de la frecuencia de la TC.

Bibliografía

- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, el-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605-14.
- Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008;371:1375-84.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129 1 Suppl:1S-23S.
- Morice AH. Chronic cough: Epidemiology. *Chron Respir Dis*. 2008;5:43-7.
- Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective multicenter on causes of chronic cough in China. *Chest*. 2013;143:613-20.
- Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Künzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1257-66.
- McCabe D, Altman K. Laryngeal hypersensitivity in the World Trade Center: Exposed population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:402-3.
- O'Neill J, McMahon SB, Udem BJ. Chronic cough and pain: Janus faces in sensory neurobiology? *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:476-85.
- Bende M, Millqvist E. Prevalence of chronic cough in relation to upper and lower airway symptoms: The Skövde population-based study. *Front Physiol*. 2012;3:251.
- Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, Mori N, Reynolds SM, Udem BJ. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurons mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol*. 2004;557:543-58.
- Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: Mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:15-25.
- MacAlexander MA, Myers AC, Udem BJ. Adaptation of guinea-pig vagal airway afferent neurons to mechanical stimulation. *J Physiol*. 1999;521:239-47.
- Pacheco A. Chronic cough: From a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. *Thorax*. 2014;69:881-3.
- Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;3:414-22.
- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, et al. CICADA: Cough in children and adults: Diagnosis and assessment. Australian cough guideline summary statement. *Med J Aust*. 2010;192:265-71.
- Chung KF. Gabapentin: A suppressant for refractory chronic cough. *Lancet*. 2012;380:1540-1.
- Davenport PW. Urge-to-cough: What can it teach us about cough? *Lung*. 2008;186 Suppl 1:S107-11.
- Mazzone SB, McLennan L, McGovern AE, Egan GF, Farrell MJ. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:327-32.
- Dettmar PW, Strugala V, Fathi H, Dettmar HJ, Wright C, Morice AH. The online Cough Clinic: Developing guideline-based diagnosis and advice. *Eur Respir J*. 2009;34:819-24.

20. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–43.
21. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. European Respiratory Society guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J*. 2007;29:1256–76.
22. Hilton EC, Baverel PG, Woodcock A, van der Graaf PH, Smith JA. Pharmacodynamic modeling of cough responses to capsaicin inhalation calls into question the utility of the C5 end point. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:847–55.
23. Couto M, de Diego A, Perpiñá M, Delgado L, Moreira A. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:289–301.
24. Nieto L, de Diego A, Perpiñá M, Compte L, Garrigues V, Martínez E, et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respir Med*. 2003;97:393–400.
25. Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1350–5.
26. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McLean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. Exhaled nitric oxide as noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1810–3.
27. Lavinka PC, Dong X. Molecular signaling and targets from itch: Lessons from cough. *Cough*. 2013;9:8.
28. Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK, Woo A, Phipps S, Ando A, et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough*. 2013;9:7.
29. Woodcock A, Young EC, Smith JA. New insights in cough. *Br Med Bull*. 2010;96:61–73.
30. Sandhu GS. The larynx in cough. *Cough*. 2013;9:16.
31. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013;9:14.
32. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:519–31.
33. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterized by increased rhino-sinusitis with sleep disturbances and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:67–75.
34. Birring S. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:708–15.
35. De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Lullol Miret JJ, et al. Tos crónica. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:236–45.
36. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Eng J Med*. 1979;300:633–7.
37. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*. 2002;39:291–7.
38. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:406–10.
39. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:148–55.
40. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973–84.
41. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis; an update practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122 2 Suppl:S1–84.
42. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:159–62.
43. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: A randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006;61:1065–9.
44. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
45. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, et al. Acoustic cough-reflex associations in chronic cough: Potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology*. 2010;139:754–62.
46. Wu DN, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifugi Y, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest*. 2002;122:505–9.
47. Gibson PG, Simpson JL, Ryan NM, Vertigan AE. Mechanisms of cough. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:55–61.
48. Pacheco A, Cobeta I. Refractory chronic cough, or the need to focus on the relationship between the larynx and the esophagus. *Cough*. 2013;9:10.
49. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD004823.
50. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2013;143:605–12.
51. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest*. 2009;104:1511–7.
52. Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: The values of otolaryngology examination. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:278–82.
53. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52:1397–402.
54. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial acid pocket in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:59–66.
55. Greene SM, Simpson CB. Evidence for sensory neuropathy and pharmacologic management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:67–72.
56. Kaltenbach T, Crockett S, Lauren B, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166:965–71.
57. Yang JH, Kang HS, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, et al. Recurrence of gastroesophageal reflux disease is correlated with a short dinner-to-bedtime interval. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:730–5.
58. Birring SS, Ing AJ, Chan K, Cossa G, Matos S, Morgan MD, et al. Obstructive sleep apnoea: A cause of chronic cough. *Cough*. 2007;3:7.
59. Chan K, Ing AJ, Laks L, Cossa G, Rogers P, Birring SS. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2010;35:368–72.
60. Reig JP, Ballestes M, Leon M, de Diego A, Martinez M, Compte L. Estudio del reflejo tussígeno en pacientes con SAOS. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:6.
61. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough*. 2010;6:2.
62. Kline Jm, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: A remerging infection. *Am Fam Physician*. 2013;88:507–14.
63. Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Moreno PB, Vertigan AE, Newcombe PA, et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: A systematic review. *Chest*. 2014;146:355–72.
64. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:174S–9S.
65. Gordon SB, Curran AD, Turley A, Wong CH, Rahman SN, Wiley K, et al. Glass bottle workers exposed to low-dose irritant fumes cough but do not wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:206–10.
66. Kok C, Kennerson ML, Spring PJ, Ing AJ, Pollard JD, Nicholson GA. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p-22 p24. *Am J Hum Genet*. 2003;73:632–7.
67. McGarvey LPA, Heaney LG, MacMahan 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.
68. Lin L, Poh k, Lim T. Empirical of treatment chronic cough: A cost-effectiveness analysis. *Proc Amia Symp*. 2001;2001:383–7.
69. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, Kastelik J, Morice AH. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: A prospective observational study. *Cough*. 2013;9:2–7.
70. Chang AB, Landau LI, van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: Definitions and clinical evaluation. *Med J Aust*. 2006;184:398–403.
71. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63 Suppl 3:iii1–15.
72. Karabel M, Kelekci S, Karabel D, Gurkan MF. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8:152–9.
73. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. 2012;67:689–93.
74. Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:167–80.
75. Ryan NM, Vertigan A, Bone S, Gibson P. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic persistent cough. *Cough*. 2010;6:5.
76. Lim KG1, Rank MA, Hahn PY, Keogh KA, Morgenthaler TI, Olson EJ. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest*. 2013;143:1060–5.
77. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583–9.
78. Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: Diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:253–7.
79. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:312–5.
80. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD001831.
81. Yanci WS Jr, McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144:1827.
82. Davenport PW, Bolser DC, Vickrov T, Berry RB, Martin AD, Hev JA, et al. The effect of codeine of the urge-to-cough response to inhaled capsaicin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:338–46.

83. Preti D, Szallasi A, Patacchini R. TRP channels as therapeutic targets in airway disorders: A patient review. *Expert Opin Ther Pat.* 2012;22:663–95.
84. Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, Maher SA, Wortley MA, Grace MS, et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:679–87.
85. Ford AB. In pursuit of P2X3 antagonists: Novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signal.* 2012;8 Suppl 1:3–26.
86. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:123–30.