

«Tos crónica en el adulto: Un problema diagnóstico en Atención Primaria»

INTRODUCCIÓN: La tos crónica es un síntoma frecuente que provoca consultas reiteradas en la Atención Primaria, constituyendo un desafío diagnóstico para el Médico de Familia. Su manejo inadecuado genera deterioro de la calidad de vida, sobrecarga de los servicios de salud y gasto inútil en fármacos.

OBJETIVO: Entregar al Médico de Familia los elementos necesarios para realizar un correcto diagnóstico etiológico de la Tos Crónica, utilizando racionalmente los recursos disponibles; y si es necesario, una oportuna y justificada derivación al especialista.

COMENTARIO: La tos crónica puede ser enfrentada desde el ámbito de la Atención Primaria utilizando un protocolo diagnóstico susceptible de ser adaptado según la realidad local. La terapia específica tiene una alta tasa de respuesta, por lo que la causa debe ser investigada a cabalidad.

Dra. Marcela Rocco B,
Médico Familiar mención
adultos,
Pontificia Universidad Católica
de Chile.

INTRODUCCIÓN

La tos crónica en el adulto es un importante problema médico y económico. Constituye una de las principales causas de consulta médica en Atención Primaria, siendo el quinto síntoma más común en la consulta ambulatoria y originando treinta millones de visitas anuales en los Estados Unidos(1). Tiene una prevalencia que depende de los niveles de tabaquismo y otros factores ambientales, con una variedad del 5 al 40 % de la población general y sobre un 23 % entre no fumadores en algunas series (2)(3). Además origina un importante gasto por consumo de medicamentos(3).

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 (4).

DEFINICIÓN

Se define como tos crónica aquella que persiste al menos tres semanas sin tener causa evi-

dente. Este límite temporal fue establecido por Irwin et al (5) y tiene su origen en el plazo de tiempo en el cual desaparece la tos en la mayoría de las infecciones respiratorias. Otros autores (6) han propuesto utilizar un plazo de al menos 8 semanas con el fin de descartar algunos casos de resolución más tardía, como las infecciones por Bordetella pertussis.

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(7). Aunque a menudo se considera un síntoma benigno, puede no sólo corresponder a una enfermedad grave, sino que puede exacerbar otras patologías como incontinencia urinaria o hernias abdominales.

CAUSAS DE TOS CRÓNICA

TABLA 1.-CAUSAS DE TOS CRONICA

1.1.-Con Radiografía Normal	1.2.-Con Radiografía Anormal
Sdr. Descarga nasal posterior	Neoplasia Pulmonar
Asma Bronquial	Enfermedad Intersticial Pulmonar
Reflujo gastroesofágico	TBC
Bronquitis Crónica	Vasculitis Pulmonar
Tos Postviral	Bronquiectasias
Otras (IECA, Psicógena, Traqueomalacia etc)	Hipertensión Pulmonar
	Insuficiencia Cardíaca

Ing et al (2)

Las causas de tos crónica son muy variadas y su frecuencia varía en distintos estudios, pero cuatro de ellas producen más del 95 % de los

casos (8): Síndrome de descarga nasal posterior, reflujo gastroesofágico (RGE), asma bronquial y bronquitis crónica asociada a tabaco u otra exposición ambiental. Otras causas se mencionan en la tabla 1.

NEUROFISIOLOGÍA DE LA TOS

La tos es un reflejo neurológico formado por la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores.

A. - **Receptores de la tos:** Abundan especialmente en la laringe, la pared posterior de la tráquea, la carina y los bronquios principales, disminuyendo su densidad en las divisiones inferiores del árbol respiratorio(9). También se localizan en la faringe posterior, canal auditivo externo, los senos paranasales, el diafragma, la pleura y el pericardio.

El área laríngea constituye la zona más sensible y reflexógena debido a su concentración mayor de receptores.

B. - **Vías nerviosas aferentes:** 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.

C. - **Centro regulador de la tos:** La existencia de un centro de la tos es controvertida, aparentemente se encuentra localizado difusamente en el troncoencéfalo (10).

d. - **Vías nerviosas 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.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA TOS CRÓNICA

A pesar de lo frecuente de este problema, la

tos crónica constituye un desafío diagnóstico para el médico de AP, por los siguientes motivos:

*Con frecuencia la presentación de estas enfermedades es atípica, comandada por la tos, mientras que otros síntomas y signos característicos están ausentes.

*En aproximadamente un cuarto de los casos existe más de una enfermedad que explica la tos crónica, por lo que la demostración y tratamiento de una de ellas puede no ser suficiente para solucionar el problema (8).

Irwing utilizando como enfoque el reflejo de la tos propuso un protocolo diagnóstico (11). Este protocolo «anatómico», ha modificado las pautas diagnósticas y terapéuticas que hasta entonces se venían utilizando para este problema.

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(5). En esta serie, las causas más frecuentes de tos fueron: descarga nasal posterior (29%), asma (25%) y RGE (10%); en un 18% coexistían los dos primeros procesos. Otros estudios posteriores (6,12,13,16,17) 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(14,15). La validación de este protocolo se ha desarrollado en al menos 11 trabajos publicados, siete de ellos prospectivos (6,11,14-16).

En 1998, en una reunión de expertos del American College of Chest Physicians (10), se propuso un algoritmo diagnóstico muy similar al propuesto por Irwin(5). Destacaremos a continuación los puntos más importantes de este protocolo:

1. Historia clínica y exploración física orientada a recoger los síntomas o signos rela-

cionados 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 suspensión.

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 la historia clínica y encaminados al diagnóstico de las tres causas más frecuentes: descarga 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 sospecha inicial está dada por sensación de mucosidad o goteo en la faringe posterior, por la necesidad de limpiar frecuentemente la 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.

- 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.
- 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.
- La falta de respuesta al tratamiento obliga a investigar causas más infrecuentes de origen cardíaco, endobronquial o del área otorrinolaringológica.

El aporte fundamental de este protocolo ha sido delimitar el estudio a las tres enfermedades más frecuentes que se asocian a la tos crónica: asma, descarga nasal posterior y RGE. La frecuencia individual o combinada de cada una de ellas es variable según los estudios publicados (3, 5, 6, 11-16). Así, la frecuencia de descarga 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 los pasos del protocolo 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 (17). La única diferencia clínica significativa que

ha sido descrita es la falta de asociación entre la tos paroxística y el asma.

El aporte de las pruebas diagnósticas propuestas en el protocolo es, en general alto (tabla 2) (12,18-20); pero quizá la rentabilidad mayor se obtiene cuando las pruebas son negativas. 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.

TABLA 2.- «CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS EN EL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA TOS»

	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor Predictivo Positivo %	Valor Predictivo Negativo %
RX. TORAX	100	54-76	36-38	100
RX SENOS PARANASALES	97-100	75-79	57-81	90-100
TEST PROVOCACION BRONQUIAL	100	67-90	33-88	100
PHMETRIA ESOFAGICA	100	66-100	68-100	100
ESOFAGOGRAMA DE BARIO	48-92	42-78	30-100	63-98
BRONCOSCOPIA	100	50-92	50-89	100

Irwim et al (12) y Smyrnos et al (18)

En general, consideramos que este algoritmo es aplicable a la Atención Primaria (fig.1), debiendo ser adaptado para no excluir algunas situaciones especiales desde el punto de vista epidemiológico o frente a la escasez de recursos diagnósticos. En este sentido, es importante tener presente en Chile la Tuberculosis que, a diferencia de lo que ocurre en países más industrializados, aún es una causa no despreciable de morbilidad, especialmente en algunas regiones y grupos étnicos (araucanos). Según datos del MINSAL, la morbilidad en 1998 fue de veintitrés casos por cien mil.

Considerando, además, los limitados recursos disponibles en la Atención Primaria y debido a la elevada incidencia del síndrome de descarga nasal posterior, se puede iniciar el estudio con un tratamiento empírico con

antihistamínicos y descongestionantes nasales, propuesta que es avalada por algunos autores (3), teniendo en cuenta la conveniencia de mantener la práctica de la baciloscopías a todo sintomático respiratorio.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA

- Tos asociada a patologías que cursan con alteraciones radiológicas torácicas como neoplasias, enfermedades intersticiales, sarcoidosis etc. En el caso de la Tuberculosis, se puede manejar en los Programas de Atención Primaria.
- Tos persistente después de completar el protocolo diagnóstico, habiendo descartado otras etiologías, con tratamiento específico de una o las tres causas más comunes. A ese nivel se requieren exámenes complementarios como Fibrobroncoscopia y/o TAC.
- Carencia de técnicas diagnósticas básicas como Espirometría, Test de provocación o PH-metría.

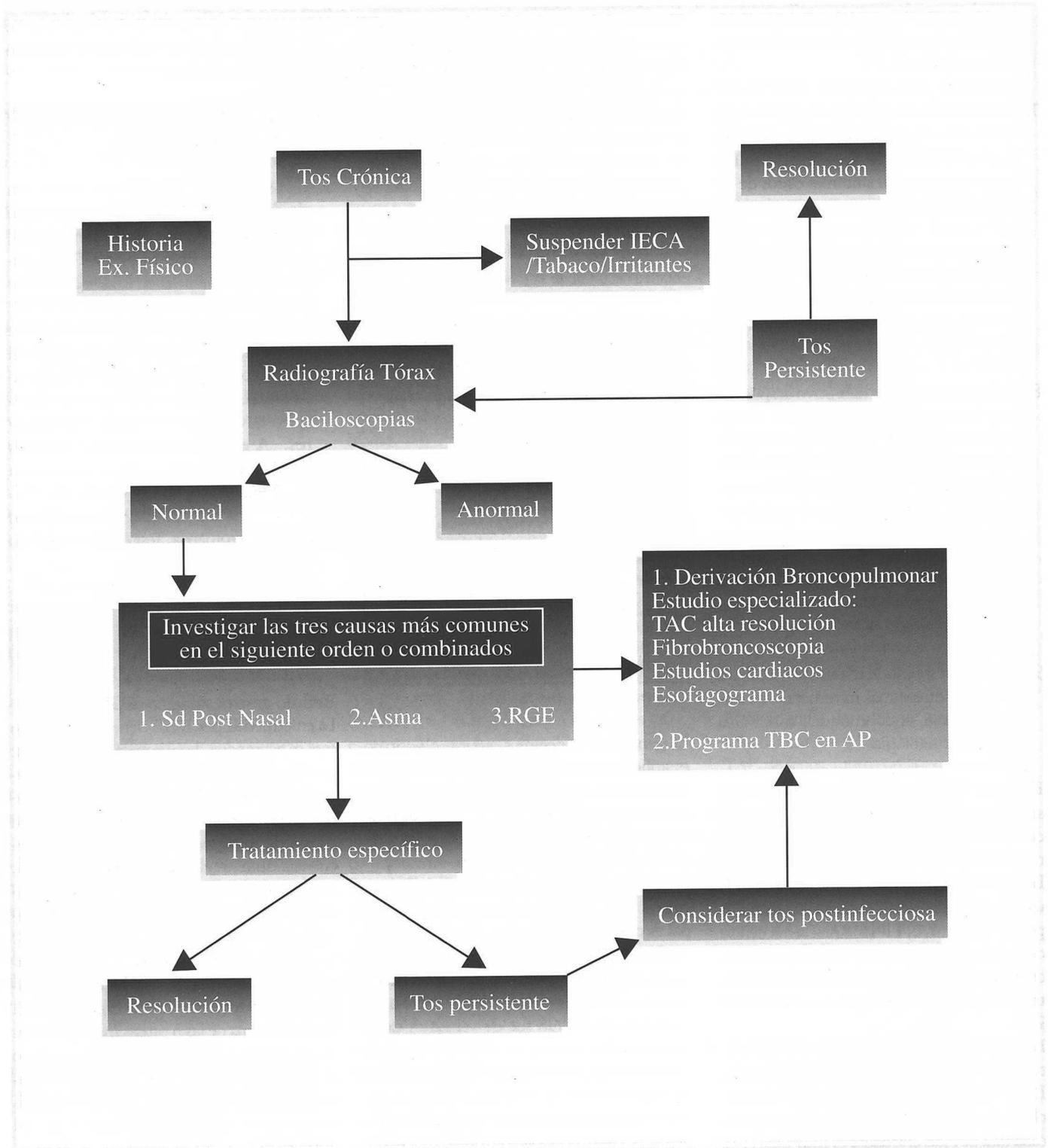
CAUSAS ESPECÍFICAS DE LA TOS CRÓNICA

Reflujo gastroesofágico (RGE)

La enfermedad por RGE tiene lugar cuando éste se acompaña de síntomas (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 (21, 22) y no existe una relación directa con su nivel de gravedad (23). La prevalencia estimada de RGE en la población general es alta (25%), si bien únicamente un 6-10% refieren síntomas digestivos (24). 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 (3,5,6,12). En algunas series más seleccionadas esta frecuencia llega a ser del 40% (15).

Los mecanismos que se han propuesto para

Figura1.- Algoritmo para Diagnóstico de tos Crónica en Adultos Inmunocompetentes



explicar la relación entre la tos crónica y el reflujo gastroesofágico son dos: a) reflejo esofago-tráqueo-bronquial activado por la perfusión ácida distal y mediado por el vago(21,22,25,26), y b) micro o macroaspiración del contenido esofágico en la laringe y el árbol traqueobronquial (27,28).

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. Se aconseja su uso sólo en pacientes con tos sin causa probada y que no presentan síntomas claros de reflujo (10). 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. 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.

El tratamiento de la tos inducida por reflujo comprende hábitos higiénicos-dietéticos y 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 inhibidores de la bomba de protones son la elección. 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 (32, 33), si bien no siempre se observa este efecto beneficioso.

Síndrome de Descarga o Goteo nasal posterior

Síndrome de muy diversas etiologías (Tabla 3), que cursan con tos provocada por estímulo mecánico de los receptores situados en el área faríngea por secreciones provenientes de las fosas o senos nasales (34).

La denominación de síndrome viene dado por la necesaria combinación de síntomas y signos clínicos, hallazgos radiológicos y respuesta a tratamiento específico, a la hora de establecer su diagnóstico. Desgraciadamente, no

TABLA 3.-CAUSAS DE SINDROME DE DESCARGA POSTNASAL

Sinusitis bacteriana
Rinitis alérgica perenne, estacional, no alérgicas
Rinitis vasomotora
Rinitis postinfecciosa
Rinitis no alérgica por medicamentos (oximetazolina nasal, cocaína), irritantes ambientales y asociada a embarazo

Irving et al (34)

existen signos claros patognomónicos de este proceso y debemos sospecharlo cuando el paciente refiere sensación de caída posterior de secreciones, necesidad de limpiarse frecuentemente la garganta o se acompañe de rinorrea y congestión nasal (15). La visualización de mucosidades que drenan en la pared posterior de la faringe ayuda 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 (5,12,35).

La prevalencia del goteo nasal posterior como origen de la tos crónica en las series publicadas es muy alto, probablemente la causa más frecuente de tos crónica en adultos y ancianos (3,5,12,16,20).

En caso de sospecha clínica de sinusitis, se debe solicitar una radiografía de senos paranasales. 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% (12,16). 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 nos sirven de orientación, es igualmente necesario un tratamiento adecuado y la valoración de su respuesta para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento depende de la causa específica; así, la rinitis alérgica se trata con corticoides nasales y antihistamínicos no sedantes, junto con medidas de desalergenización ambiental. En la rinitis perenne, no alérgica o en la rinitis postinfecciosa, la combinación de antihistamínicos de primera generación y descongestionantes nasales ha resultado más

efectiva que los nuevos antihistamínicos no sedantes, probablemente debido a las acciones anticolinérgicas de los primeros (36,37). 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 (38).

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 reversible al flujo aéreo. La demostración objetiva 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 en el diagnóstico de tos secundaria al asma es alta (valor predictivo positivo: 60-88%), según la mayoría de estudios(5,12,20); 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(39), cuyos criterios diagnósticos 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 provo-

cación bronquial positivo.

- e. 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. El tratamiento es similar que el asma común

Tos asociada a fármacos

En pacientes tratados con IECA, la frecuencia de la tos varía entre el 3 y el 37% según las series publicadas(42) y afecta más a mujeres y pacientes no fumadores (43). La tos es de tipo irritativo y se acompaña de sensación de sequedad en la garganta. La aparición de tos es independiente de la dosis administrada.

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(44). El tiempo medio de resolución de la tos es de 3-4 semanas, después de la suspensión del fármaco. En algunos estudios controlados, su reintroducción se vuelve a acompañar de tos, que aparece a los 10 días (45). El tratamiento con IECA no produce alteraciones en la función pulmonar(46)

El mecanismo patogénico por el que se supone que los IECA producen tos es mediante la acumulación local de mediadores de la inflamación, como las bradicininas o la sustancia P, que aumentan la sensibilidad del reflejo de la tos (47).

El tratamiento es siempre la supresión del fármaco y su sustitución por otra clase de medicamentos. Los antagonistas de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II en general son los de elección en estos casos (48).

Bronquitis Crónica

Es una de las más frecuentes etiologías de tos crónica en la comunidad(11,49), pero sólo constituye el 5 % de las causas de tos en la atención ambulatoria (5,12).

Está definida por la presencia de tos y expectoración en la mayoría de los días por un período de al menos tres meses y por más de dos años consecutivos, habiéndose descartado otras causas.

La tos es provocada por inhalación de irritantes, inflamación de la vía aérea, hipersecreción de mucus y alteración del clearance mucociliar.

En el diagnóstico es fundamental la historia clínica, siendo poco probable en no fumadores ni significativa exposición a polvo o humo.

El tratamiento es la suspensión del hábito tabáquico, desapareciendo o disminuyendo la tos marcadamente en 94 al 100%; en el 54 %, la resolución ocurrió dentro de cuatro semanas(50).

TRATAMIENTO DE LA TOS CRÓNICA EN EL ADULTO

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 opiáceos constituyen el tratamiento antitusivo más eficaz (51). Los más empleados son la codeína y la morfina. Existen, además, un grupo de fármacos no opiáceos 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(52).

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, no recomendándose la utilización de la carbocisteína, el yoduro de potasio o la bromhexina.

CONCLUSIÓN

La tos crónica en el adulto puede ser enfrentada en la Atención Primaria utilizando un protocolo diagnóstico «anatómico», que puede ser adaptado según las características locales, obteniendo alta tasa de respuesta a la terapia específica. De este modo el Médico Familiar logra mayor resolutiveidad y menor sobrecarga del nivel secundario de salud.

Bibliografía

- Braman SS, Corrao WM. Chronic Cough. *PrimCare*. 1985;12:217-25.
- Ing AJ, Breslin ABX. The patient with chronic cough MJA, vol 166,491-496, 1997.
- Pratter MR, Bartter T, Akers S, Du Bois J An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-983.
- Widdicombe JG Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193-1202.
- 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.
- Cartagena C, Moreno Bolton. Manejo de la tos crónica. *Boletín de la Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile*. 1997;26:107-108.
- Fuller RW, Jackson DM Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990; 45: 425-430.
- 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.
- Irwin RS, Rosen JM, Braman SS Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1186-1191.]
- 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.
- Hoffstein V Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J* 1994; 1: 40-47.
- Puolijoki H, Lahdensuo A Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989; 21: 425-427.
- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough ;diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997-1003.
- 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.
- Braman S, Corrao W Cough: differential diagnosis and treatment. *Clinics in Chest Medicine* 1987; 8: 177-188.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483.
- 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.
- Ritcher JE, Castell DO Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
- Hardling SM, Richter JE The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-1402.
- 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 aspirati by fiberoptic broncoscopy. *Chest* 1976; 70: 458-459.
- Allen CJ, Watterfall WE The effect of respiratory loading of the lower esophageal sphinter in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 567.
- Chernow B, Lawrence LF, Janowitz WR, Castell D Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1979; 29: 839-844.
- Rolla G, Colagrande P, Magnano M, Debenardi V, Dutto L, Dusginno L et al Extrathoracic airway dysfunction in cough associated with gastroesophageal reflux. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 204-209.
- 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.
- Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 1989; 140: 520-524.
- Harding S, Richter J, Guzzo M, Schan P, Alexander R, Biadle L et al Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
- Allen CJ, Anvari M Gastroesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998; 53: 963-968.
- Irwin RS, Pratter MR, Holland PS Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85: 346-352.
- 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.
- 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.
- Rachelefsky GS Pharmacologic management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 367-369.
- 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.
- Corrao W, Braman S, Irwin RS Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-637.
- Frans A, Van Den Eeclaut J Cough as the sole manifestation of airway hyperreactivity. *J Laryngol Otolaryngol* 1989, 103: 680-682.
- Johnson D, Osborne LM Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90.
- 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.
- Gibson GR Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2701-2730.
- Berkin KE Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J* 1989; 2: 198-201.
- 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.
46. Boulet LP, Millot J, Lampron N, Locourciere Y Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. *JAMA* 1989, 261: 413-416.
47. Lalloo U, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:91-97
48. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipino ER, and angiotensin -converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension *Am J Cardiol* 1995 Apr 15; 75:793-795
49. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:375-88.
50. Wynder EL, Kaufman PK, Lerrer RL. A short term follow up study on ex cigarettesmokers: with soeciaal emphasis on persistent cough and weight gain. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:645-55.
51. Irwin RS, Curley FL, Bennett FM Appropriate use of antitussives and protussives: a practical review. *Drugs* 1993; 56: 80-91.
52. 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.
53. Diego Damiá, Perpiña Tordera. Estudio y diagnóstico de la tos crónica en el adulto. *Arch Bronconeumol* 2000;36:208-220.
54. Philp E. Chronic Cough. *American Family Physician* 56(5):1395-404, 1997 Oct 1