

Tos crónica

A. De Diego Damiá, V. Plaza Moral, V. Garrigues Gil, J.L. Izquierdo Alonso, A. López Viña, J. Mullol Miret y A. Pereira Vega.

Introducción

La tos crónica o tos persistente crónica es un síntoma clínico frecuente. En nuestro medio, ocasiona entre el 10 y el 20% del total de las visitas médicas (León et al, 1995) y es la tercera causa de consulta, tras el asma y la EPOC, en la atención neumológica especializada en el ámbito extrahospitalario (Plaza et al, 2001). Por tanto, para el neumólogo, su manejo diagnóstico y terapéutico supone uno de los procesos respiratorios más frecuentes. Todo ello imponía dedicarle uno de los números de la serie Normativas SEPAR.

El principal objetivo de la presente Normativa ha sido elaborar una guía de manejo práctica, actualizada y sencilla, de la tos crónica. En su redacción se ha hecho un especial énfasis en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Para ello, se ha seguido el formato habitual de las Normativas SEPAR, pero en esta ocasión, para una mejor información al lector, se ha adjuntado en el texto el nivel o grado de evidencia (modificado de la US Preventive Service Task Force, 1989) que acompañaba a cada enunciado, utilizando una escala progresiva decreciente del I al III, en función de la intensidad de la evidencia (apéndice I).

Diversos estudios han demostrado que el abordaje sistematizado del diagnóstico de las causas de la tos crónica mediante protocolos o algoritmos de decisión conlleva una elevada proporción del diagnóstico de sus causas (92-96%) (Irwin et al, 1990, Pratter et al, 1993). En este sentido, y a instancias del Comité Científico de la SEPAR, promotor de la presente Normativa, hemos elaborado un algoritmo diagnóstico propio.

Definición

La tos es un reflejo, provocado en ocasiones de forma voluntaria, cuya principal finalidad es expulsar secreciones u otro material extraño tanto de las vías aéreas respiratorias como de la laringe. Aunque la tos se encuentra directamente asociada al ruido generado por la expulsión brusca de aire al atravesar el orificio laríngeo, su producción depende de la coordinación adecuada entre los movimientos de apertura y cierre de la glotis y la musculatura respiratoria, tanto en la inspiración como en la espiración. Es un mecanismo de defensa, que en condiciones patológicas indica la presencia de

enfermedades importantes. Al igual que otros reflejos, depende para su expresión de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores (fig. 1).

Desde un punto de vista clínico, se entiende como tos crónica aquella que persiste más de 3 semanas y no está relacionada con un proceso agudo (Irwin et al, 1981). Este criterio ha sido utilizado de forma arbitraria en estudios descriptivos (grado de evidencia [GE] II-2, III) y, por tanto, su valor es sólo orientativo.

Etiología

Las causas más frecuentes de tos crónica han sido recogidas en diversos estudios epidemiológicos (GE II-3) que incluían a un número importante de pacientes (Irwin et al, 1990; Poe et al, 1989). Los porcentajes medios de dichas causas, tras excluir la EPOC, el hábito tabáquico y el tratamiento con IECA, se detallan en la tabla I. En las series publicadas la presencia de una sola entidad como causa de la tos crónica ha sido recogida en el 38-62% de los casos, mientras que en el 18-62% de los pacientes existen 2 o más enfermedades asociadas. En la tabla II se pueden observar las causas menos frecuentes de tos crónica.

Diagnóstico

Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso del contenido gástrico al esófago. No obstante, se entiende como enfermedad por RGE la presencia de lesiones en la mucosa esofágica o por la existencia de síntomas inducidos por RGE, suficientemente importantes para alterar la calidad de vida del paciente.

TABLA I
Causas de tos crónica tras excluir el hábito tabáquico

Goteo nasal posterior (8-87%)
Asma (20-33%)
Reflujo gastroesofágico (10-21%)
Bronquitis eosinofílica (13%)
Bronquitis crónica y EPOC (5%)
Bronquiectasias (4%)
Carcinoma broncogénico (2%)
Fármacos: IECA y otros
Enfermedades intersticiales difusas pulmonares
Postinfecciosa
Tos psicógena

De (Irwin et al, 1990, y Poe et al, 1989).

Coordinadores: A. De Diego Damiá (Valencia) y V. Plaza Moral (Barcelona).

Participantes: V. Garrigues Gil (Valencia), J.L. Izquierdo Alonso (Guadalajara), A. López Viña (Madrid), J. Mullol Miret (Barcelona) y A. Pereira Vega (Huelva).

Recibido: 27-9-2001; aceptado para su publicación: 2-10-2001.

TOS CRÓNICA

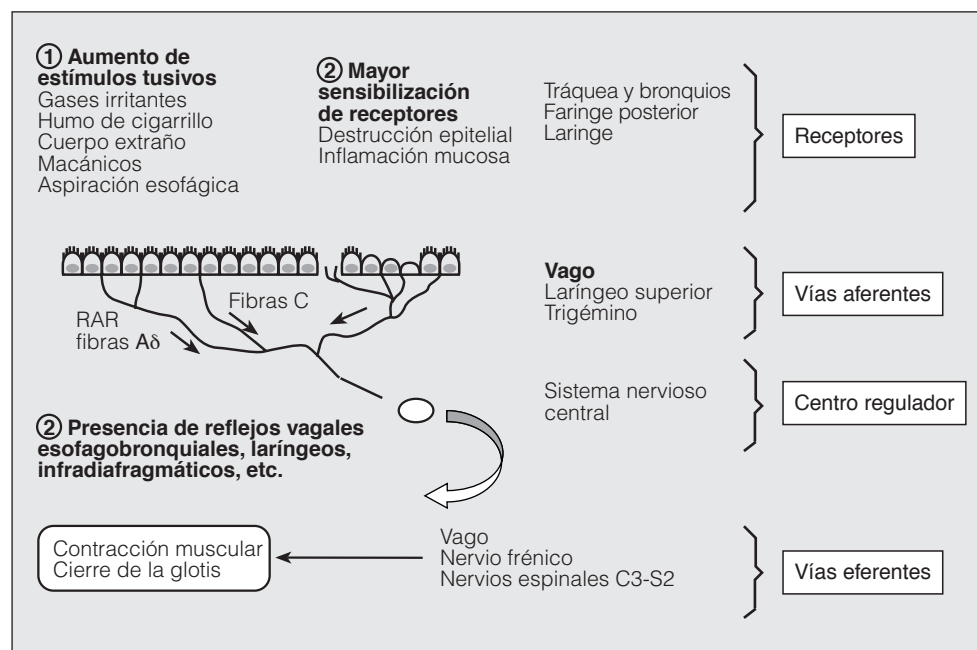


Fig. 1. Fisiopatología del reflejo tusígeno. Vías y mecanismos.

El diagnóstico se establece a partir de la anamnesis (sensibilidad del 38% y especificidad del 89%) (Klausner et al, 1990), y la pH-metría esofágica de 24 h. Ésta proporciona el mayor rendimiento diagnóstico para detectar si existe RGE anormal (Kahrilas y Quigley, 1996). El parámetro de mayor utilidad clínica es la cuantificación del tiempo de exposición al ácido del esófago (pH < 4), que es normal cuando es inferior al 5% de la duración del registro total. La esofagoscopia identifica la esofagitis y sus complicaciones. Más de la mitad de pacientes con pirosis frecuente no presentan esofagitis. Es una prueba clínicamente muy rentable en pacientes con síntomas típicos de RGE.

Finalmente, la prueba terapéutica con un antisecreto potente (inhibidores de la bomba de protones [IBP] a dosis altas) es muy eficaz en el RGE y posee utilidad diagnóstica en pacientes con síntomas típicos y atípicos.

TABLA II
Causas poco comunes de tos crónica

Infección pulmonar oculta
Enfermedades inmunológicas: arteritis de la temporal, síndrome seco
Insuficiencia cardíaca izquierda
Masa o cuerpo extraño inhalado
"Bronquitis" por exposición tóxica laboral
Poliposis nasal. Rinolitos
Otras alteraciones del conducto auditivo externo, la faringe, la laringe, el diafragma, la pleura, el pericardio, el esófago o el estómago
Neuralgia occipital
Traqueobroncomalacia
Enfermedades mediastínicas: linfoma de Hodgkin
Obstrucción de la vía aérea superior: tumores traqueales, laríngeos, tiroideos, malformaciones vasculares
Enfermedades del sistema nervioso central
Miopatías
Síndrome de Gilles de la Tourette

En pacientes con tos crónica, la demostración de RGE no asegura su relación causal (Irwin et al, 1998). Más del 50% de pacientes con tos crónica atribuida al RGE no presentan síntomas esofágicos (GE II) y la esofagoscopia suele ser normal (GE III).

Goteo nasal posterior

Es probablemente la causa más frecuente, ya sea sola o asociada a otras, de tos crónica (Irwin et al, 1990; Pratter et al, 1993; Brightling et al, 1999) (GE II-2). También conocido como síndrome de descarga, se podría definir como el síndrome por el que diversos procesos inflamatorios del área rinosinusal (rinitis, sinusitis y poliposis) ocasionan tos crónica, básicamente por la irritación de la vía aérea superior producida por el paso de secreciones provenientes del área rinosinusal.

El origen de la tos reside posiblemente en la estimulación mecánica de los receptores de la tos en la faringolaringe por secreciones provenientes de las fosas o senos nasales (Bucca et al, 1995). No obstante, existen otras hipótesis como que la rinosinusitis y el asma formen parte de una misma enfermedad de las vías aéreas (Pedersen y Weeke, 1983). Los síntomas habituales del goteo nasal posterior (GNP) son carraspeo, sensación de ocupación o cuerpo extraño en la faringe, necesidad de limpiar-aclarar la laringe, e incluso descarga nasal posterior. Podría cursar incluso de forma silente, sin síntomas.

Su diagnóstico se establece considerando de forma conjunta una combinación de criterios clínicos, la exploración física, las exploraciones radiográficas y la desaparición de la tos tras un tratamiento específico (Irwin et al, 1998):

– Anamnesis: obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, hidrorrinorrea, alteraciones de la olfacción (GE II-2).

TOS CRÓNICA

– Exploraciones: rinoscopia anterior simple y, en algunos casos, endoscopia, por las que el diagnóstico se establece al observar el paso de secreciones por la rinofaringe.

– Otras pruebas complementarias: alérgicas cutáneas, rinomanometría anterior, radiografías y TC de senos. La radiografía de senos en cuatro proyecciones tiene un valor predictivo positivo para el diagnóstico de la sinusitis en un 57-81% y negativo en un 95-100% (Irwin et al, 1990), motivo por el que la TC de senos, a pesar de poseer una mejor sensibilidad, debería quedar reservada a pacientes concretos.

– Respuesta favorable a su tratamiento (Pratter et al, 1993). Probablemente la herramienta diagnóstica de mayor valor en el diagnóstico del GNP como causa de la tos.

Asma

La tos es un síntoma frecuente en los pacientes con asma. Algunos estudios prospectivos han observado que entre el 6,5 y el 57% de los pacientes con tos crónica ocasionada por asma, la tos fue el único síntoma de enfermedad asmática (Johnson y Osborne, 1991) (GE II-2).

Debe considerarse su diagnóstico en todos los casos de tos crónica sin causa evidente (Irwin et al, 1998). Los pasos diagnósticos irán encaminados, como en el resto de las presentaciones asmáticas, a demostrar una obstrucción bronquial reversible, la variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) o una hiperreactividad bronquial. El diagnóstico se establece mediante la espirometría y la prueba broncodilatadora (Sanchis et al, 1989; Bardagí et al, Recomendaciones Asma SEPAR-semFYC, 1998), la monitorización de FEM o la prueba de provocación bronquial con metacolina o histamina (Valencia et al, 1991). Esta última es la prueba más útil y se llega a ella en la mayoría de casos. Un resultado negativo permitiría descartarla; por el contrario, si es positivo, se podría establecer el diagnóstico de asma (valor predictivo positivo del 60-82%) (Irwin et al, 1981 y 1990; Mello et al, 1996; Bardagí et al, Recomendaciones Asma SEPAR-semFYC, 1998). No obstante, el diagnóstico definitivo se efectuará tras una prueba terapéutica con desaparición de la tos (Irwin et al, 1998) (GE II-2).

Bronquitis eosinofílica

La inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial es un hecho característico, aunque no exclusivo, del asma. La EPOC y el consumo de tabaco, de forma ocasional, pueden cursar también con un aumento de eosinófilos (Hargreave y Leigh, 1999). En 1989, Gibson et al constataron un incremento de eosinófilos en el esputo de algunos pacientes no fumadores con manifestaciones clínicas de bronquitis crónica, pero con una función pulmonar normal y sin hiperrespuesta bronquial que respondían de forma favorable a los esteroides. El diagnóstico definitivo de BE se establece ante un cuadro clínico compatible, ausencia de hiperreactividad bronquial y una cifra de eosinófilos superior al 3% en el esputo (Brightling et al, 1999).

Neumopatías que cursan con LCFA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas y al parénquima pulmonar, el cual, junto con la hipersecreción mucosa y la inhibición de la actividad ciliar producida por el humo del tabaco y por el propio proceso inflamatorio, va a ser el responsable del reflejo de la tos (McCool y Leith, 1987). Sólo un 5% de estos pacientes busca atención médica para su tos (Irwin et al, 1990), ya que la mayoría asume que se trata de una consecuencia lógica por el consumo de tabaco (GE II-2). En estos casos, la tos crónica con frecuencia es productiva y presenta un predominio matutino. Cualquier cambio de las características de la tos debe hacernos pensar en la aparición de complicaciones (agudización, carcinoma, etc.).

El diagnóstico de EPOC se establece cuando además de los síntomas clínicos característicos (tos con o sin expectoración, disnea de esfuerzo, etc.) se constata una obstrucción permanente o crónica del flujo aéreo, que no revierte con el tratamiento. Por tanto, la exploración diagnóstica de elección es la espirometría (Normativa SEPAR Espirometría, Sanchis et al, 1989), si bien ocasionalmente se podría emplear otras exploraciones de la función pulmonar, como la determinación de volúmenes pulmonares y la transferencia de gases.

Bronquiectasias. Las bronquiectasias son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios, producidas en la mayor parte de los casos por una infección necrosante que afecta a las paredes de la vía aérea.

En el 90% de los casos, los pacientes suelen presentar una abundante expectoración, frecuentemente purulenta, con un claro predominio matutino por la retención de secreciones que ocurre durante el período nocturno. El diagnóstico se realiza mediante técnicas de imagen, habitualmente TC de alta resolución. Funcionalmente, en la mayor parte de los pacientes con afectación difusa, es posible observar un patrón obstructivo (descenso de la relación FEV₁/FVC). En ocasiones, la presencia de atelectasias y fibrosis da lugar a un componente restrictivo asociado.

Postinfecciosa

El término tos postinfecciosa se usa para describir aquellos casos en los que la tos persiste después de una infección del tracto respiratorio. Este tipo de tos, cuya frecuencia oscila entre un 11 y un 25%, puede mantenerse durante meses, cediendo habitualmente de forma espontánea (Curley et al, 1988; Poe et al, 1982; Poe et al, 1989; Hoffstein, 1994). Los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados son los virus (especialmente el virus respiratorio sincitial), *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. En la infección por *B. pertussis*, la incidencia de tos residual puede alcanzar el 50% (Davis et al, 1995).

Una vez excluidas otras causas de tos crónica, el diagnóstico de la tos postinfecciosa no suele ser difícil si el paciente presenta una espirometría y una radiogra-

TOS CRÓNICA

fía de tórax normales, especialmente si en la historia clínica se detecta un antecedente de infección del tracto respiratorio. La presentación del cuadro en forma de epidemias o la realización de pruebas serológicas puede ayudar al diagnóstico.

En la infección por *B. pertussis*, la tos tiende a ser espasmódica con claro predominio nocturno. La detección del agente causal mediante técnicas serológicas (anticuerpos IgA mediante ELISA), suele establecer el diagnóstico. Es poco habitual obtener el aislamiento de *B. pertussis* por cultivo de secreciones nasofaríngeas.

Otras

En el estudio de la tos crónica en el adulto, merece la pena destacar algunas causas menos frecuentes, como:

Tos asociada a IECA. Su frecuencia como causante de tos es variable, entre el 0,2 y el 32% (Berkin, 1989; Fuller, 1989). La tos es de tipo irritativo y se acompaña de sensación de sequedad de garganta, puede empezar al iniciar el tratamiento o hasta 6 meses después (Berkin, 1989). La desaparición de la tos tras la retirada del fármaco es la única forma de asegurar su diagnóstico.

Arteritis de la temporal. Se estima que el 9% de los pacientes con dicha enfermedad tiene síntomas respiratorios y en el 4% constituye la manifestación inicial (Larson et al, 1984). Se ha sugerido que la presencia de tos crónica en un adulto de edad avanzada, con signos biológicos de inflamación (VSG alta) y sin otra causa aparente de la tos, debería llevar a la biopsia de la arteria temporal para confirmar el diagnóstico (Joomaye et al, 1997).

Tos psicógena. Causa menos frecuente, se llega a su diagnóstico siempre por exclusión de las otras causas (GE III). Más frecuente en adolescentes y en la infancia. En este último grupo de población puede llegar a suponer entre el 3 y el 10% del total (Holinger y Saunders, 1991). En ocasiones, se trata más de un carraspeo pertinaz que de una tos propiamente dicha. Dentro de este grupo cabría hacer una mención aparte del síndrome de Gilles de la Tourette. Se trata de un trastorno motor neurológico que cursa con tics motores múltiples y variados, vocalizaciones anómalas, ocasionalmente coprolalia y diversos trastornos de conducta (hiperactividad, actitud obsesiva-compulsiva, conducta autoagresiva). En ocasiones, el tic motor consiste en carraspeo o tos crónica. Más frecuente en niños, tiene cierto carácter hereditario, evoluciona a brotes y los tics acostumbra ser cambiantes (Plaza et al, 1999).

Carcinoma broncogénico. La radiografía de tórax tiene un valor predictivo positivo del 38% y negativo del 100% (GE II-2). La broncoscopia con radiografía de tórax patológica ha demostrado un valor predictivo positivo entre el 50 y el 89%, y negativo del 100% (GE II-2) (Irwin et al, 1998).

Enfermedades intersticiales difusas pulmonares. Causa infrecuente. El diagnóstico se establece en fun-

ción de la anamnesis, estudio de la función pulmonar, radiografía torácica, TC torácica de alta resolución, broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar.

Tos crónica en el niño. Además de las causas ya citadas, especialmente la tos asmática, debe considerarse otras etiologías:

- Enfermedades congénitas, como anomalías del arco aórtico y arteria pulmonar con compresión de tráquea o bronquio principal, traqueobroncomalacia, sequestro pulmonar, quiste broncogénico y tumores mediastínicos congénitos (Marmon et al, 1984; Morgan y Taussg, 1987; Wood, 1990).

- Cuerpos extraños (Blazer et al, 1980; Brown y Clark, 1983).

- Broncoaspiración, por anomalías de la motilidad esofágica, reflujo gastroesofágico y enfermedades del sistema nervioso central y neuromusculares (Morgan y Taussg, 1987; Orenstein et al, 1992).

Algoritmo diagnóstico

Diversos estudios han demostrado que el carácter, la frecuencia, la intensidad, la temporalidad, la expectoración acompañante o no, y la relación o no con las comidas, no guardan relación con las causas de la tos (Mello et al, 1996; Smyrnios et al, 1995) (GE II-2). Por ello, es necesaria la realización de exploraciones complementarias para determinarlas. Atendiendo a su frecuencia-prevalencia y al empleo racional de recursos diagnósticos, se han elaborado diversos algoritmos secuenciales de decisión para establecerlas. El aquí propuesto (fig. 2) se basa en parte en el recomendado por Irwin et al (Irwin et al, 1990; Irwin et al, 1998) (GE II-2), así como en otras recientes modificaciones al mismo, realizadas por otros autores (Pratter et al, 1993; Brightling et al, 1999) (GE II-2). En función de la complejidad de las exploraciones a realizar y en la frecuencia de presentación de las causas de la tos, se ha distribuido en tres fases la actuación diagnóstica. La fase I o de estudios básicos se debe plantear siempre en una primera valoración y, por tanto, debería realizarse ya en los centros de atención primaria, siempre y cuando éstos dispongan de una adecuada accesibilidad y una fiable interpretación de la espirometría. Las fases II y III deberían reservarse, por su complejidad, a centros de especialidad y en el ámbito hospitalario.

Fase I

Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones convencionales:

- Anamnesis y exploración física. Debe incluir un cuidadoso interrogatorio para recoger, además de las características de la tos, otros síntomas que pudieran orientar hacia otras enfermedades causantes de tos (por ej., existencia de pirosis, regurgitación alimentaria; rinorrea, estornudos; disnea, sibilancia; síndrome constitucional o tóxico, hemoptisis; antecedentes psiquiátri-

TOS CRÓNICA

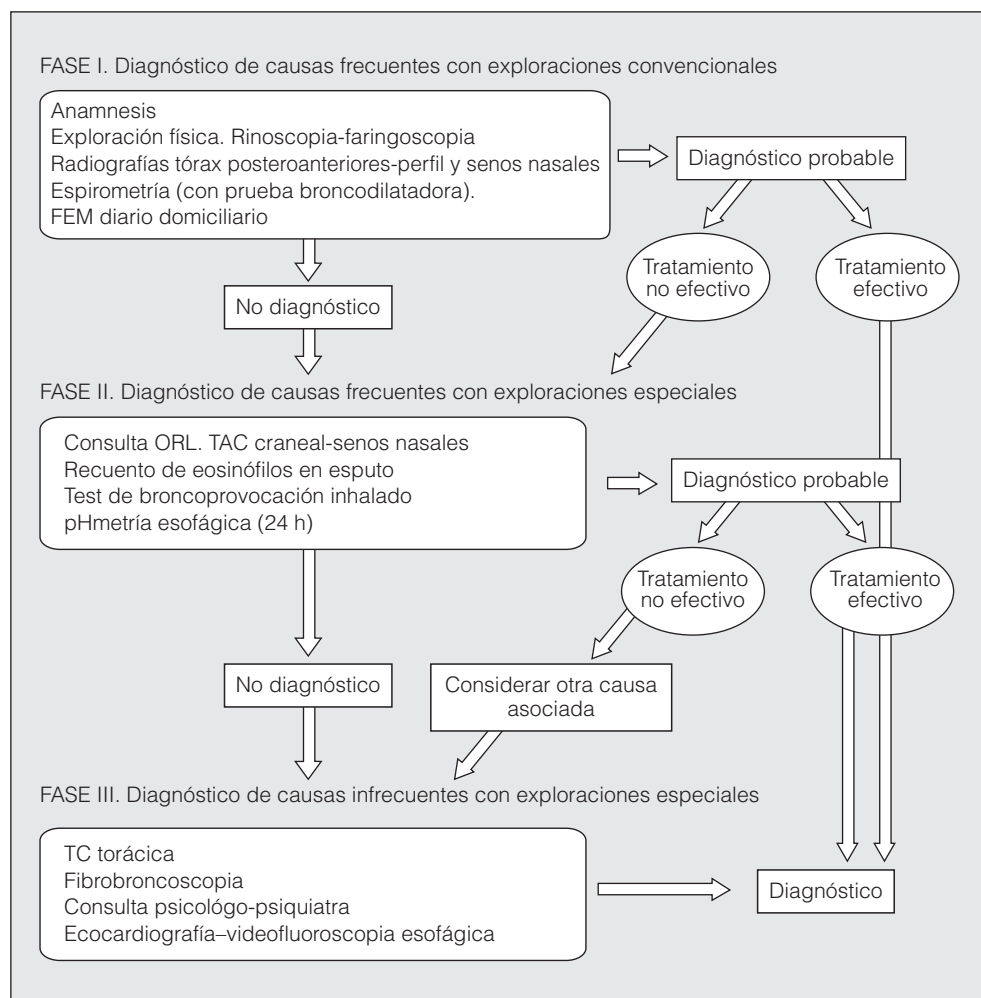


Fig. 2. Algoritmo 1: protocolo de diagnóstico secuencial de la tos crónica.

cos; etc). La exploración física debería incluir una rinoscopia y faringoscopia simple. Muy especialmente, se recogerá la existencia de hábito tabáquico y si el paciente recibe fármacos causantes de tos (nitrofurantoína, colirios, gotas nasales, etc.), en particular los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Si la anamnesis y la exploración física inicial no orientan un diagnóstico concreto y el paciente es fumador o está recibiendo IECA, se aconseja abandonar el hábito tabáquico (GE II) y sustituir los IECA (GE I). Transcurridas 4 semanas si persiste la tos, se realizarán:

- Estudios radiográficos: radiografías posteroanterior y de perfil de tórax y de senos paranasales (preferiblemente la de cuatro proyecciones).
- Estudios simples de la función pulmonar: espirometría con prueba broncodilatadora o variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo.

Los resultados de las mencionadas exploraciones, junto a los datos obtenidos en la historia clínica practicada, orientarán hacia el diagnóstico de la causa de la tos en: asma, EPOC, goteo nasal posterior, enfermedades intersticiales difusas pulmonares, casos sintomáticos de reflujo gastroesofágico, carcinoma broncopulmonar. En dichas

situaciones se iniciará el pertinente tratamiento, o se indicarán otras exploraciones para concretar el diagnóstico, como en el caso del carcinoma broncopulmonar y en las enfermedades intersticiales difusas pulmonares. En caso de no obtener el diagnóstico o bien cuando a pesar de que se realizó la tos persiste tras iniciarse su tratamiento, el paciente debería derivarse a un centro especializado y pasar a la fase II del diagnóstico.

Fase II

Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones especiales. El objetivo de esta fase es demostrar, mediante la realización de exploraciones diagnósticas complejas, la presencia de enfermedades frecuentes causantes de tos, que no han podido ser establecidas mediante las exploraciones sencillas de la fase I.

- Se aconseja iniciar el estudio por una valoración otorrinolaringológica especializada (Irwin et al, 1990; Pratter et al, 1993; Brightling et al, 1999). Esta valoración podría incluir, en caso de dudas acerca de la existencia de una sinusitis silente, la realización de una TC craneal para estudio de senos paranasales. En caso de

TOS CRÓNICA

no obtener un diagnóstico concluyente o persistir la tos a pesar del tratamiento, se debería practicar:

- Test de broncoprovocación inhalado (con metacolina o histamina) y/o, si hay disponibilidad para ello, recuento de eosinófilos en esputo (inducido o no). Mediante estas exploraciones se determinará la existencia o no de asma o bronquitis eosinofílica.

- pHmetría esofágica de 24 h.

Si tras estas exploraciones no se ha podido establecer la causa de la tos, o el tratamiento de una causa conocida no la mejora, debería considerarse la posibilidad de tos postinfecciosa. No obstante, el tiempo necesario para considerar un fracaso del tratamiento varía según sea la enfermedad causante de tos (entre uno y 3 meses). Por otro lado, se debe recordar que no es infrecuente observar en un mismo paciente más de una causa (dos causas concomitantes en el 23% de los casos [Irwin et al, 1990]), y que todas ellas deben ser tratadas.

Fase III

Diagnóstico de causas infrecuentes con exploraciones especiales. El objetivo de esta fase es determinar el diagnóstico de una causa infrecuente de tos, una vez descartadas las frecuentes. Para ello deberían realizarse:

- TC torácica y fibrobroncoscopia para descartar otras neumopatías, mediastinopatías, cuerpo extraño inhalado, malformaciones broncovasculares y carcinoma broncopulmonar o tumores de la vía aérea superior.

- En caso de persistir la ausencia de diagnóstico debería considerarse la posibilidad de tos psicógena, especialmente en adolescentes y jóvenes con antecedentes de alteraciones psicológicas. En dicho caso, debería remitirse al paciente a valoración por psicólogo o psiquiatra.

TABLA III

Posibles causas de persistencia de la tos, tras haberse aplicado correctamente el algoritmo 1 y pese haber realizado un tratamiento específico adecuado (GE III)

Baja adhesión y/o seguimiento inadecuado de la prescripción terapéutica
Error en la realización o interpretación de una exploración diagnóstica
Más de una causa productora de la tos, que además no está siendo tratada
Supresión del tratamiento inicial de una causa conocida, cuando se inicia el tratamiento de una segunda causa de tos
Incremento de la tos por administración de fármacos por vía inhalatoria
Empleo de fármacos supuestamente eficaces (p. ej., administración de fármacos anti-H ₁ de nueva generación para el tratamiento de algunas de las causas de goteo nasal posterior)
Evaluación de la eficacia del tratamiento en un espacio de tiempo relativamente corto. No todas las causas de tos mejoran en el mismo período de tiempo; así, pueden transcurrir meses en mejorar la tos por reflujo gastroesofágico, tras haber iniciado su tratamiento
Tratamiento insuficiente (p. ej., el empleo de fármacos anti-H ₂ solos a veces no consiguen controlar el reflujo gastroesofágico). Incluso en ocasiones los inhibidores de la bomba de protones no son eficaces, debiéndose plantear la posibilidad quirúrgica

Modificado en parte de Irwin et al, 1998.

- Finalmente, se podría considerar la realización de una ecocardiografía y una videofluoroscopia para descartar cardiopatías o trastornos de la deglución silentes asociados a enfermedades neuromusculares.

Hay que destacar que el diagnóstico definitivo de la causa de la tos se establecerá cuando su tratamiento conlleve la desaparición o una importante mejoría de aquella. En caso de no resolverse favorablemente la tos o no llegar a un diagnóstico concluyente, a pesar de haber aplicado correctamente el algoritmo 1, antes de catalogarla como idiopática, deberían tenerse en cuenta los 8 puntos recogidos en la tabla III: causas de persistencia de la tos.

Tratamiento

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Las opciones disponibles para el tratamiento de la ERGE son:

- Cambios en el estilo de vida. Incluyen la pérdida de peso; cambios dietéticos con reducción en la ingesta de grasas; medidas posturales, con elevación de la cabecera de la cama, y evitar circunstancias favorecedoras del RGE, como el consumo de cafeína, tabaco, alcohol y algunos fármacos.

- Fármacos antisecretores. Constituyen el tratamiento conservador de la ERGE con mejor relación coste/beneficio (GE I). Se ha demostrado que los IBP son más eficaces que los antagonistas de los receptores H₂ (GE I). Algunos estudios han demostrado que la mejoría de la tos puede precisar un tratamiento prolongado, hasta de 6 meses (Irwin et al, 1989; Fitzgerald et al, 1989) (GE II-2).

- Cirugía antirreflujo. Consiste en crear un mecanismo valvular que impida el paso del contenido gástrico al esófago. La técnica más utilizada es la funduplicatura mediante acceso abdominal por vía laparoscópica. Se indica en las escasas ocasiones en que no es posible controlar la ERGE mediante IBP, especialmente en pacientes con predominio de regurgitación; y cuando el control de la ERGE exige el uso mantenido de IBP, especialmente en pacientes jóvenes. Su eficacia es similar a la de estos fármacos (GE I).

Se han sugerido diversas pautas de actuación sobre la ERGE causante de tos crónica, aunque no se ha demostrado la utilidad clínica ni un mejor coste/beneficio para ninguna de ellas. En la figura 3 se propone el algoritmo 2 como guía de actuación.

Goteo nasal posterior

Las pautas de tratamiento de la rinitis, tanto alérgica como no alérgica, han sido recientemente objeto de un Consenso Internacional (Van Cauwenberge et al, 2000), un resumen del cual ha sido publicado en España (Mullol, 2000). El tratamiento de la rinitis postinfecciosa y la perenne se fundamenta en el uso de antihistamínicos de primera generación (dextbromfeniramina, azatadina) asociados a vasoconstrictores (sulfato de pseudoefedrina)

TOS CRÓNICA

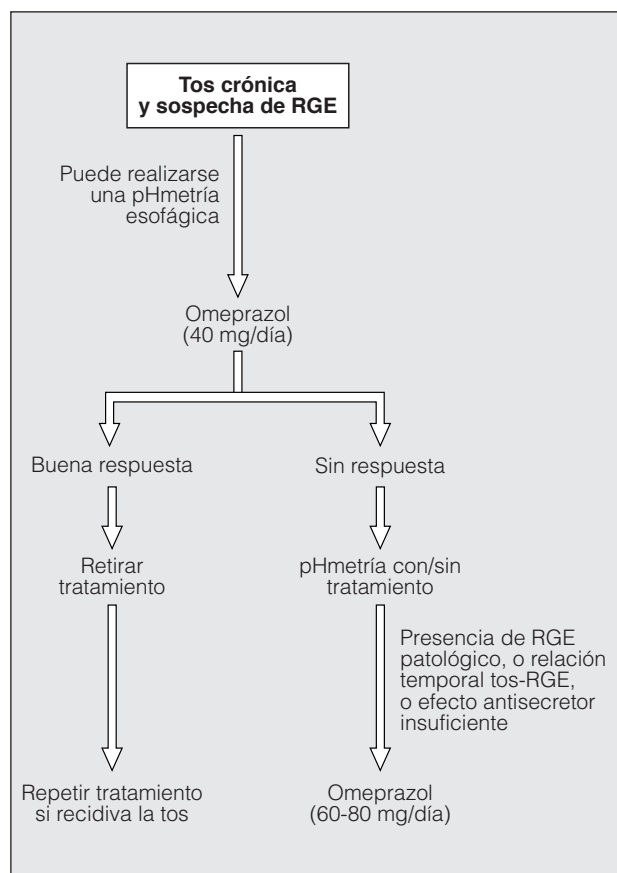


Fig. 3. Algoritmo 2: propuesta de actuación en la tos crónica supuestamente asociada a reflujo gastroesofágico (RGE).

TABLA IV
Fármacos y dosis recomendadas (en adultos) para el tratamiento del goteo nasal posterior

Fármacos	Tipos	Dosis
Antihistamínicos		
Nasales	Azelastina	1,12 mg/12 h
	Levocabastina	300 µg/12 h
Orales	Dexbromfeniramina	3 mg/12 h
	Azetadina	1 mg/12 h
	Ebastina	10 mg/24 h
	Loratadina	10 mg/24 h
	Fexofenadina	120 mg/24 h
Vasoconstrictores		
Nasales	Xilometazolina	1 mg/8-12 h
Orales	Sulfato de pseudoefedrina	60 mg/12 h
Anticolinérgicos		
Nasales	Bromuro de ipratropio	84 µg/8 h
Cromosomas		
Nasales	Cromoglicato sódico	40 mg/6-8 h
Esteroides		
Nasales	Budesonida	200 µg/24 h
	Fluticasona	100 µg/24 h
	Mometasona	100 µg/24 h
	Beclometasona	100 µg/12 h
	Triamcinolona	110 µg/24 h
Orales	Prednisona	30 mg/24 h
	Deflazacort	30 mg/24 h

Las dosis administradas por vía nasal se entiende que son para cada una de las fosas nasales.

administrados por vía oral, solos (rinitis leve) o asociados a cromonas o esteroides intranasales (rinitis moderada) (GE II-2). En la tabla IV se incluyen las dosis de los fármacos recomendados. El uso de otros fármacos (anticolinérgicos, vasoconstrictores, esteroides orales) o terapias (inmunoterapia, cirugía de cornetes) se reservan para aquellos casos de rinitis graves o resistentes al tratamiento. Los antihistamínicos de nueva generación no son eficaces para el tratamiento de la tos aguda ocasionada por rinitis postinfecciosa (GE I). No existen estudios con valoración del riesgo-beneficio para el tratamiento de la rinitis a largo plazo con estos fármacos.

Se considerará el empleo de esteroides y/o cromonas tópicas con o sin antihistamínicos orales (última generación) o tópicos como tratamiento de elección de la rinitis de etiología alérgica. Se puede considerar el empleo del bromuro de ipratropio como tratamiento de segunda elección, tras la combinación antihistamínico-vasoconstrictor, en el tratamiento de la rinitis vasomotriz (Irwin et al, 1998).

El tratamiento de los pólipos nasales se basa en el empleo de esteroides intranasales (PSNP, 1994; Lidholdt et al, 1997) reservando los esteroides sistémicos y la cirugía por endoscopia nasal para los casos resistentes al tratamiento. Dada la alta frecuencia de recidiva de los pólipos y el elevado número de reintervenciones, los pacientes deben seguir tratamiento con esteroides intranasales aún después de la cirugía. En la sinusitis crónica infecciosa debe añadirse antibióticos (GE II-2).

Asma

El tratamiento no es diferente que en el resto de casos de asma. Así, en primer lugar debe investigarse si existen desencadenantes causantes de la tos asmática y, en consecuencia, efectuar las pertinentes medidas para evitarla.

Los esteroides inhalados son los fármacos más eficaces, ocasionalmente asociados a β_2 -agonistas, por vía inhalatoria (GE II-2). En algunos casos es necesario emplear una pauta de esteroides orales (30 mg/día de prednisona durante 7-14 días) (Irwin et al, 1981 y 1990; Pratter et al, 1993; Mello et al, 1996; Doan et al, 1990; Cheriyan et al, 1994; O'Byrne et al, 1996). El beneficio máximo de los esteroides inhalados se produce a las 6 u 8 semanas de haberse iniciado el tratamiento (O'Byrne et al, 1996) (GE I). Sin embargo, no está bien establecido cuánto tiempo deben prolongarse y qué dosis debe emplearse. Se recomienda retirarlos al desaparecer la tos, ya que normalmente son formas leves de asma. No obstante, puede volver a aparecer en un intervalo variable de tiempo (Irwin et al, 1998). El nedocromil sódico también ha demostrado una eficacia significativa en el control de la tos asmática (NATSG 1990) (GE I). Los β_2 -adrenérgicos alivian la tos de forma transitoria (De Benedictis et al, 1986).

Bronquitis eosinofílica

El tratamiento con esteroides reduce de forma llamativa el número de eosinófilos y las manifestaciones de

TOS CRÓNICA

la tos (GE II) (Gibson et al, 1995). Asimismo, se observa un descenso significativo en el umbral de sensibilidad de los receptores de capsaicina que se encontraban previamente disminuidos. En pacientes no tratados se ha descrito un descenso progresivo del FEV₁, así como la aparición de obstrucción variable. Las pautas utilizadas incluyen prednisona o equivalentes (1 mg/kg/día) al inicio y reducción progresiva en 3-4 semanas hasta su retirada.

Neumopatías que cursan con LCFA

EPOC. La intervención terapéutica más importante es la supresión del tabaco y la evitación de irritantes ambientales (GE II). Con estas medidas la tos desaparece o mejora en prácticamente todos los casos, apreciándose un alivio en la mayor parte de los sujetos a partir del primer mes (Wynder et al, 1967). El beneficio clínico del abandono del tabaco es superior que la combinación de terapia broncodilatadora, mucolíticos y antibióticos empíricos (Curley e Irwin, 1991). La SEPAR recientemente ha realizado recomendaciones específicas para el tratamiento de la EPOC (Barberá et al, en prensa) y del tabaquismo (Jiménez et al, 1999).

El bromuro de ipratropio actúa como broncodilatador y como antitusivo periférico, por lo que para algunos autores sería el fármaco de elección frente a los β_2 -agonistas (GE I) (Irwin y Curley, 1991; Irwin et al, 1993). Sin embargo, el efecto beneficioso del bromuro de ipratropio sobre la tos y el aclaramiento del moco es poco relevante (Ghafouri et al, 1984; Bennet et al, 1993).

El grado de evidencia que apoya la utilización de mucolíticos o expectorantes es muy limitado (Pavía et al, 1985; Petty, 1990). No existe ninguna evidencia que permita recomendar el uso de esteroides, ya sean inhalados o sistémicos, para el control de la tos en estos pacientes. El uso de antibióticos sólo está indicado en casos de agudización bacteriana (GE III).

Bronquiectasias. La función fundamental de la tos en estos pacientes es eliminar el exceso de secreción mucosa que habitualmente presentan, por lo que cualquier medida que favorezca esta limpieza, teóricamente podría mejorar la tos. Diversos fármacos, especialmente los β_2 -agonistas y la n-acetilcisteína, pueden mejorar el aclaramiento mucociliar, favoreciendo de este modo el control sintomático de estos pacientes. Sin embargo, su eficacia en el control de la tos no ha sido adecuadamente evaluada (Houtmeyers et al, 1999). Las técnicas de fisioterapia que favorecen la limpieza del árbol traqueobronquial han demostrado su utilidad, aunque los métodos tradicionales como la percusión y el drenaje postural suelen tener un bajo nivel de cumplimiento en seguimientos a largo plazo.

El uso de antibióticos se basa en los cambios inflamatorios y en las características del esputo que la infección produce en estos sujetos. Diversos estudios (Scadding et al, 1957; Hill et al, 1988; Currie, 1990) han demostrado la eficacia de los antibióticos en los síntomas (entre ellos la tos) de los pacientes con datos clínicos o bacteriológicos de infección bacteriana (GE II-2).

La utilidad de los antibióticos por vía inhalatoria, aunque bien documentada en pacientes con fibrosis quística (GE I), no se ha demostrado en otros tipos de bronquiectasias.

Postinfecciosa

Afortunadamente, los casos de tos postinfecciosa suelen ser autolimitados, resolviéndose casi siempre espontáneamente en pocas semanas (Curley et al, 1988). Si el sujeto presenta síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial (HRB) ("tirantez torácica", ruidos bronquiales, etc.) o una prueba de provocación bronquial significativa, es recomendable el uso de broncodilatadores o esteroides (GE III), de forma similar que en el tratamiento de la tos asociada al asma. Si no existen datos clínicos ni funcionales de HRB, la utilidad de los esteroides no está suficientemente demostrada, aunque si los síntomas son intensos, se ha sugerido el uso de 30 mg de prednisona al día durante 2 semanas, basándose en el componente inflamatorio reversible de este proceso (GE II-3) (O'Connell et al, 1991; Poe et al, 1989; Poe et al, 1990). Sin embargo, el nivel de evidencia científica sobre su uso, incluyendo los esteroides inhalados en casos más leves, es muy limitado. Aunque se ha descrito que el bromuro de ipratropio puede ser eficaz (Holmes et al, 1992), en la mayor parte de los casos, especialmente si no son graves, el tratamiento suele ser sintomático hasta la resolución espontánea del cuadro.

Cuando el agente etiológico tiene un tratamiento específico, éste debe instaurarse desde el principio. En infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*, el fármaco de elección sería un macrólido. En la infección por *B. pertussis* puede estar indicado el uso asociado de esteroides (Zoumboulakis et al, 1973). Desde el punto de vista preventivo, las vacunas acelulares conteniendo antígenos de *B. pertussis* son efectivas y presentan menos efectos secundarios que las vacunas con bacterias completas (Tinnion y Haulon, 2000).

Otras

El tratamiento de la enfermedad causal es el que suprime la tos en las enfermedades intersticiales, carcinoma broncogénico y arteritis de la temporal.

Tos asociada a IECA. El tratamiento definitivo es la retirada del fármaco, la desaparición de la tos se produce en las primeras 4 semanas (Lacourciere et al, 1994). Hay fármacos que son eficaces en algunos pacientes para aliviar la tos: sulindac (McEwan et al, 1990), indometacina (Fogari et al, 1992), nifedipina (Fogari et al, 1992), picotamida (Malini 1997) y cromoglicato disódico (Hargreaves y Benson, 1995), pero el tratamiento siempre es la retirada del fármaco (GE II-2).

Tos psicógena. La sugestión y el tratamiento psiquiátrico la mejoran. También se puede considerar el apoyo de fármacos antitusígenos sintomáticos durante un corto

TOS CRÓNICA

período de tiempo (GE III). El síndrome de Gilles de la Tourette mejora con bloqueador de la dopamina y antidepresivos.

Tratamiento sintomático

Pocas veces se plantea el tratamiento sintomático en una tos crónica, dado que la posibilidad de determinar la causa es muy alta y el tratamiento específico eficaz en el 84-98% de los casos (Irwin et al, 1981 y 1990; Smyrniotis et al, 1995; Pratter et al, 1993; Mello et al, 1996; Holinger y Saunders, 1991; Poe et al, 1982 y 1989; Hoffstein et al, 1994). El tratamiento sintomático estaría indicado en los casos en los que la causa no es conocida o cuando no desaparece la tos con tratamiento específico (Irwin et al, 1998).

Los opiáceos (codeína y resto de narcóticos del grupo alcaloide fenatreno) son los antitusígenos más eficaces conocidos (Aylward et al, 1984), pero existen también otros fármacos no opiáceos de acción antitusígena central (dextrometorfan, cloperastina, glaucina, viminol, pseudoefedrina con dextrobromfeniramina, difenhidramina y levodopropicina) que han demostrado su eficacia en estudios aleatorizados controlados (Irwin et al, 1993).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Involuntary smoking: hazard to children. *Pediatrics* 1986;77:755-7.
2. Aylward M, Maddock, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65:283-91.
3. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
4. Bardagí, Calvo, Casan, De Diego, Cimas, Hernández, et al. Recomendaciones (SEPAR-semFYC) para la atención del paciente con Asma. *Arch Bronconeumol* 1998;34:394-9.
5. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update on an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:969-78.
6. Bennet WD, Chapman WF, Mascarella JM. The acute effect of ipratropium bromide bronchodilator therapy on cough clearance in COPD. *Chest* 1993;103:488-95.
7. Berkin KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J* 1989;2:198-201.
8. Blazer S, Nevah Y, Friedman A. Foreign body in the airway. *Am J Dis Child* 1980;134:68-71.
9. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic Bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
10. Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.
11. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878-82.
12. Brown TCK, Clark CM. Inhaled foreign bodies in children. *Med J Aust* 1983;2:322-6.
13. Bucca C, Rolla G, Brusino L, De Rose V, Bugiani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995;346:791-5.
14. Cheriyan S, Grenberger PA, Patterson PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994;73:478-80.
15. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:305-11.
16. Curley FJ, Irwin RS. Chronic cough. En: Conn RB, editor. *Current diagnosis*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991; p. 16-20.
17. Davis SF, Sutter RW, Strebel PM, et al. Concurrent outbreaks of pertussis and mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis* 1995;20:621-8.
18. De Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. Methacholine inhalation challenge in the evaluation of chronic cough. *J Asthma* 1986;23:303-8.
19. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 1992;69:505-9.
20. Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, Newhouse MT. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 1989;140:520-4.
21. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:670-3.
22. Fuller RW. Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 1989;3:159-61.
23. Ghafouri WD, Patil KD, Irwing K. Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. *Chest* 1984;86:387-93.
24. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8.
25. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32.
26. Grupo de trabajo de SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998;34:437-52.
27. Hargreave F, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S53-7.
28. Hargreaves MR, Benson MK. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin-converting enzyme inhibitor cough. *Lancet* 1995;345:13-5.
29. Hill SL, Burnett D, Hewetson KA, et al. The response of patients with purulent bronchiectasis to antibiotics for four months. *Q J Med* 1988;66:163-73.
30. Hoffstein V. Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J* 1994;1:40-7.
31. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children; an update. *Laryngoscope* 1991;101:596-605.
32. Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 1992;86:425-9.
33. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramírez, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999;14:452-67.
34. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:S133-81.
35. 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;123:413-7.
36. Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and pro-tussives. A practical review. *Drugs* 1993;46:80-91.
37. 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;141:640-7.
38. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough, a comprehensive review. *Chest* 1991;99:1477-84.
39. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1294-300.
40. Jiménez CA, Solano S, González de la Vega JM, et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:499-506.
41. Johnson D, Osborne LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991;28:85-90.

TOS CRÓNICA

42. Joomaye Z, Sotto A, Jourdan J. Isolated prolonged cough caused by Horton's disease. *Rev Mal Respir* 1997;14:59-60.
43. Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-96.
44. Klausner AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.
45. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough: Losartan Cough Study Group. *J Hypertens* 1994;12:1387-93.
46. Larson TS, Hall S, Hepper NG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1984;101:594-7.
47. León M, Cases E, Rogado C, Martínez M, Pérez N. Características de la demanda asistencial en la consulta ambulatoria de neumología del área 12 y 13 de Valencia durante el año 1994. *Arch Bronconeumol* 1995;31:86.
48. Lidholdt T, Rundercrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:595-600.
49. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, et al. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet* 1997;350:15-8.
50. Marmon LM, Bye MR, Haas JM, et al. Vascular rings and sling: long-term follow-up of pulmonary function. *J Pediatr Surg* 1984;68:683-90.
51. McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med* 1987;18:9-25.
52. McEwan JR, Choudry NB, Fuller RW. The effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:161-4.
53. McGarvey LPA, Heaney LG, Ennis M, McMahon. Chronic cough. *Thorax* 1999;54:563.
54. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997-1003.
55. Morgan WJ, Tausig LM. The child with persistent cough. *Pediatr Rev* 1987;8:49-53.
56. Mullol J. Rinitis alérgica en el año 2000. Clasificación y tratamiento actualizados [en prensa]. *Arch Bronconeumol* 2000.
57. North American Tilade Study Group. A double-blind multicenter group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma. *Chest* 1990;97:299-306.
58. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma, a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-86.
59. O'Byrne PM, Cuddy L, Taylor DW, et al. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996;3:169-75.
60. Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992;121:913-5.
61. Pavía D, Agnew JE, Glassman JM, et al. Effects of iodopropylidene glycerol on tracheobronchial clearance in stable chronic bronchitis patients. *Eur J Respir Dis* 1985;67:177-84.
62. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983;38:25.
63. Petty TL. The national mucolytic study: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
64. Plaza V, Trigo GR, Peiró M, Fernández S, Barragán N, Ferrer-Vidal D, et al. Grado de satisfacción de los médicos de Atención Primaria (AP) y pacientes sobre un nuevo esquema asistencial neumológico extrahospitalario [en prensa]. *Arch Bronconeumol* 2001.
65. Plaza V, Solanes I, Serra-Batlles J, Escartín A. Chronic persistent cough due to Gilles de la Tourette's syndrome. *Respiration* 1999;66:380.
66. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723-38.
67. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Chronic cough: Bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am Rev Respir Dis* 1982;126:160-2.
68. Poe RH, Israel RH. Chronic cough: a strategy for work-up and therapy. *J Respir Dis* 1997;18:629-41.
69. PSNP (Position statement on nasal polyposis). *Rhinology* 1994;32:126.
70. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977-83.
71. Sanhis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42.
72. Scadding KG, Crofton JW, Anderson T, et al. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis. A report of the antibiotics clinical trials committee of the medical research council. *BMJ* 1957;2:225-9.
73. Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. Passive smoking and respiratory conditions in primary school children. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:105-10.
74. Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
75. United States Preventive Service Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; p. 263.
76. Valencia A, Casan P, Díaz M, Perpiñá M, Sebastián MD. Normativa de los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1991;27:353-61.
77. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
78. Wood RE. Localized tracheomalacia or bronchomalacia in children with intractable cough. *J Pediatr* 1990;116:404-6.
79. Wynder EL, Kaufman PK, Lerrer RL. A short term follow up study on cigarette smokers: with special emphasis on persistent cough and weight gain. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:645-55.
80. Zoumboulakis, Anagnostakis D, Albanis V, et al. Steroids in the treatment of pertussis: a controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 1973;48:51-4.

APÉNDICE I

Interpretación del grado de evidencia (GE) empleado

GE I:	Al menos un ensayo clínico adecuadamente aleatorizado
GE II:	Ensayos clínicos controlados sin aleatorización
GE II-2:	Estudios de cohorte o de casos y controles bien diseñados y estudios observacionales prospectivos
GE II-3:	Serie temporales y estudios observacionales retrospectivos
GE III:	Opiniones de expertos, experiencia clínica y estudios descriptivos

Modificado, en parte, de US Preventive Service Task Force, Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; p. 263.