

Revisión semiológica respiratoria

Tos: acercamiento a la fisiopatología, enfoque y tratamiento

Review respiratory semiology. Cough approach to the pathophysiology, diagnosis and treatment

Julián Cortés⁽¹⁾; Oscar Sáenz⁽²⁾; Camilo Manrique⁽³⁾; Francisco Gonzales⁽⁴⁾; Nicolás Rocha⁽⁵⁾; Rafael Miranda⁽⁶⁾

RESUMEN

La tos es uno de los síntomas respiratorios más amplios y comunes dentro de la consulta médica, encontrándose, en la práctica clínica diaria, grandes dificultades para un adecuado abordaje diagnóstico, clasificación y tratamiento. Puede ser subestimada en la mayoría de los casos, por lo que se hace prioritaria la revisión de este síntoma, abarcando fisiopatología, orientación diagnóstica y aproximación terapéutica.

Palabras clave: tos, fisiopatología, clasificación, tratamiento.

ABSTRACT

Cough is one of the respiratory symptoms more ample in medical consultation, encounter in daily practice a big difficulty for one adequate approach diagnostic, classification and treatment. It can be underestimated in the majority of the cases. Due this, is priority the review of the symptom, covering physiopathology, diagnostic orientation and therapeutic approach.

Key words: cough, physiopathology, classification, treatment.

Rev Colomb Neumol 2009; 21(4): 192-198

La tos es uno de los síntomas más comunes por los cuales los pacientes buscan atención médica (1), probablemente porque causa profundos eventos adversos en la calidad de vida de las personas (2), interfiriendo en el desarrollo de la vida diaria, y constituyendo

una preocupación para los pacientes y el personal médico que indaga sobre su causa. Debido a esto, es importante conocer la fisiopatología, etiología y complicaciones, que nos permitan un adecuado enfoque diagnóstico y tratamiento de este síntoma.

Urgencias Hospital Santa Clara.

(1) Residente II Medicina Interna Hospital Santa Clara. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. juliancoco@hotmail.com

(2) Internista Neumólogo. Coordinador servicio urgencias Hospital Santa Clara. Coordinador servicio medicina interna, Saludccop EPS, docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. oasm15@yahoo.com

(3) Médico Internista. Coordinador Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. camiloandresmanrique@gmail.com

(4) Farmacólogo. Bioeticista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. farmacologia@yahoo.com

(5) Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Fellow I Gastroenterología Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia. nicolasrocha@hotmail.com

(6) Médico Epidemiólogo. Servicio de urgencias Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia. rafaelmirandaj@gmail.com

Correspondencia: Doctor Oscar Sáenz, E-mail: oasm15@yahoo.com

Recibido: 3 de noviembre de 2009. Aceptado: 11 de noviembre de 2009.

La tos es un fenómeno reflejo, producido por la estimulación de las terminaciones nerviosas de los bronquios, la pleural o el intersticio pulmonar, consistente en una espiración explosiva que protege la vía aérea y los pulmones contra la aspiración, además promueve el movimiento de secreciones y de material extraño en el árbol traqueo bronquial (3, 4). Tiene tres fases: 1.) inspiratoria, compresiva y espiratoria; la fase inspiratoria consiste en la inspiración de una cantidad variable de aire, la cual sirve para el estiramiento de los músculos espiratorios, optimizando la relación estiramiento-tensión. 2.) compresiva, consiste en un cierre muy corto (200 milisegundos) de la glotis, para mantener el volumen intrapulmonar, hasta que la contracción isométrica de los músculos espiratorios contra la glotis cerrada alcance una presión intratorácica mayor a 300 mm Hg. La fase espiratoria comienza con la apertura de la glotis, liberando en un tiempo breve (30-50 milisegundos) el flujo espiratorio supramáximo o «pico de tos» (12 L/s), seguido por un flujo espiratorio más lento (200-500 milisegundos) (5). 3.) En la fase espiratoria, ocurre la compresión dinámica de la vía aérea y provoca la expulsión de aire a alta velocidad que arrastra los cuerpos móviles que encuentre a su paso reforzando al barrido ciliar (6).

La tos puede ser voluntariamente iniciada o suprimida, excepto cuando ésta hace parte del reflejo espiratorio laríngeo. Se han descrito dos tipos fisiológicos de tos: la tos laríngea, tos verdadera o reflejo espiratorio, la cual se produce cuando la laringe es estimulada mecánicamente por material extraño y la cual protege la vía aérea de la aspiración; y la tos traqueobronquial, la cual es iniciada distal a la laringe y puede ser voluntaria, estimulada por quimiorreceptores en la vía aérea inferior y por estímulos mecánicos. Su función primaria es limpiar y mantener funcional el aparato mucociliar cuando grandes cantidades de material extraño son inhaladas o cuando existen grandes cantidades de moco, edema o pus debido a una secreción excesiva o infecciones (7, 22).

FISIOPATOLOGÍA

Nuestro entendimiento de la neurofisiopatología de la tos y las vías neuronales aferentes que la regulan, aún son pobremente entendidos y son derivados casi enteramente de estudios en animales, lo cual puede limitar su aplicabilidad en humanos, dada la variabilidad interespecies. Dichos estudios han arrojado evidencia conclusiva de que nervios aferentes vagales son los responsables para la iniciación del reflejo de la tos (8, 9). Las terminaciones nerviosas de estas aferencias vagales son abundantes en la mucosa de la vía aérea y en la pared de la vía aérea desde su parte superior hasta los bronquiolos terminales y el parénquima

pulmonar. Los subtipos de neuronas aferentes pueden ser identificados basados en sus características fisicoquímicas, origen neuroquímico, mielinización, velocidad de conducción y adaptación a la distensibilidad pulmonar, existiendo aún controversia acerca de cuál de ellas es la que desencadena el reflejo de la tos.

Receptores de adaptación rápida

Los receptores de adaptación rápida (RAR), son vías neuronales aferentes, cuyas terminaciones se encuentran dentro o debajo del epitelio pulmonar y en menor medida en la vía aérea; son diferentes a otras vías aferentes por su rápida adaptación (1-2 seg) a la inflación pulmonar sostenida (10); por lo que su activación es secundaria a los cambios dinámicos de inflación pulmonar, indicando que la adaptación de los RAR no es atribuible a fenómenos electrofisiológicos, sino a los cambios en las propiedades mecánicas de la vía aérea.

Los RARs son insensibles a muchos estímulos químicos directos, sin embargo, son activados por estímulos que evocan broncoespasmo u obstrucción por secreción de moco y edema, tales como la sustancia P, la histamina y la bradiquinina.

Receptores de estiramiento de adaptación lenta

Los receptores de estiramiento de adaptación lenta (RAL) son altamente sensibles a las fuerzas mecánicas de estiramiento a las que es sometido el pulmón durante la respiración. La actividad de los RAL se incrementa durante la inspiración y justo antes de iniciar la espiración. La activación de RAL resulta en la inhibición de la respiración y de la conducción colinérgica, llevando a una disminución de la actividad del nervio frénico y del tono del músculo liso bronquial (12). Sin embargo, estudios en animales han evidenciado que es improbable que los RAL jueguen un papel primario en el reflejo de la tos (13), aunque su profunda influencia sobre el patrón respiratorio, hace que controle algunos reflejos defensivos de la vía aérea.

Fibras C

La mayoría de los nervios aferentes que inervan la vía aérea y los pulmones son fibras C no mielinizadas (14), las cuales son similares en muchos aspectos a los nervios sensorio somáticos no mielinizados que inervan la piel, músculo esquelético, articulaciones y huesos que responden estímulos químicos y mecánicos conocidos como nociceptores (15). Además de su velocidad de conducción (<2m/s), las fibras C se diferencian de los RAR y los RAL por su relativa insensibi-

lidad a los estímulos mecánicos y a la inflación pulmonar, y en contraste son activados directamente por estímulos químicos como las bradiquininas y la capsaicina (16). Estudios en perros han evidenciado que las fibras C pueden dividirse basados en el sitio de terminación en bronquiales y pulmonares; y también basados en el estímulo al cual responden en mecánicos o químicos. Las fibras C bronquiales responden a la histamina, mientras que las pulmonares no (17). Regulan los reflejos de defensa de la vía aérea, y aunque su umbral de activación para los estímulos mecánicos es mucho más alto que el de los RAR y los RAL, son activados por las bradiquininas provocando un incremento en la actividad parasimpática caracterizada por apnea, bradicardia e hipotensión (14,17)

La evidencia conflictiva acerca de si son las fibras C o los RAR, los responsables de regular el reflejo de la tos, hace razonable pensar si existe un subtipo de vía aferente no reconocida que funcione como receptor primario en el origen del reflejo tusígeno (18), encontrando como posible respuesta el receptor Vanilloide tipo 1 (19, 20).

El receptor Vanilloide tipo 1 (VR1) es un canal iónico de 432 aminoácidos, con 6 dominios transmembrana, activado por ligandos químicos tales como la capsaicina y co-factores endógenos probablemente lipídicos dadas las características hidrofóbicas del receptor, que provocan un aumento en la permeabilidad celular a iones

Na+ y Ca++, causando una despolarización neuronal con una propagación caudal de los potenciales de acción e inicio del reflejo de la tos (Figura 1) (21).

Integración del reflejo de la tos

En resumen, el reflejo de la tos consiste en una compleja red de interacciones de vías neurológicas aferentes, que se integran a nivel del sistema nervioso central y emitiendo una respuesta eferente a través de las raíces cervicales que inervan los principales músculos respiratorios produciendo finalmente la acción de éstos y desencadenando la tos (Figura 2) (18).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La estimación de la duración de la tos es el primer paso para estrechar las posibilidades diagnósticas, por lo cual proponemos que la tos sea dividida en tres categorías: aguda, con una duración menor a tres semanas; subaguda, de tres a ocho semanas; y crónica mayor a 8 semanas (23).

Tos aguda Aunque no existen estudios que indiquen las causas más prevalentes de tos aguda, la experiencia clínica sugiere que las etiologías más comunes son las infecciones virales del tracto respiratorio o rinosinusitis, la sinusitis aguda, la neumonía adquirida en la comunidad, la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica, y la

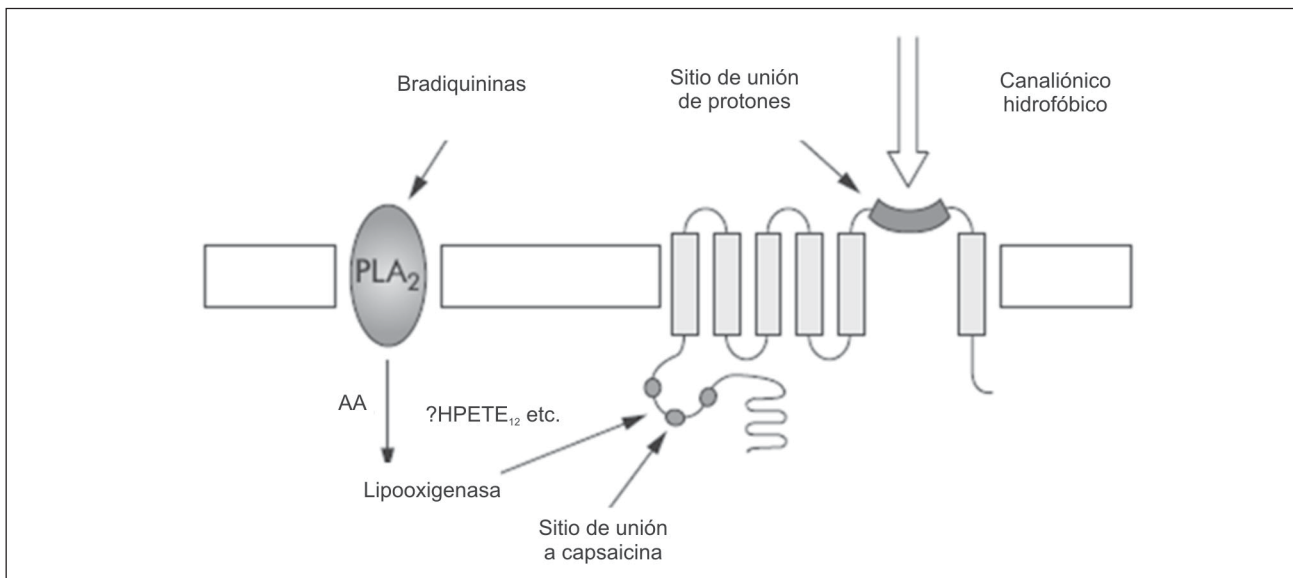


Figura 1. Activación del receptor Vanilloide tipo 1 (VR1). Durante la génesis del reflejo de la tos, las bradiquininas activan la fosfolipasa A2 (PLA₂) liberando ácido araquidónico (AA), sobre el cual actúa la lipooxigenasa generando ácido hidroxiperoxiicosatetraenoico (HPETE), que constituye el co-factor de la capsaicina, las cuales se unen a su dominio citosólico desencadenando la activación del receptor permitiendo el flujo de iones y provocando la despolarización neuronal. Morice AH, Geppetti P. Cough · 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. Thorax 2004; 59; 257-258.

rinitis secundaria a irritantes medioambientales, siendo la más común dentro de este grupo, las infecciones virales de tracto respiratorio superior, en donde los agentes etiológicos más prevalentes son el rinovirus, el coronavirus, el virus de la parainfluenza y el virus sincitial respiratorio (24). En ausencia de cualquier tipo de tratamiento, la prevalencia de tos en las infecciones respiratorias virales es del 83% dentro de las primeras 48 horas y 26% en el día 14 (25). Los pacientes con tos aguda secundaria a infecciones virales respiratorias altas deben ser tratados con antihistamínicos más descongestionantes de primera generación tipo bromfeniramina y pseudoefedrina de liberación sostenida más naproxeno (25). Debido a que existe en ocasiones cierta dificultad en distinguir los cuadros de rinosinusitis virales, de posibles de la sinusitis bacteriana, recomendamos dar antibiótico solamente si no existe mejoría con los antihistamínicos durante la primera semana o si se presenta deterioro eviden-

ciado en aumento de la purulencia de las secreciones nasales, fiebre, y aumento de la tos. En la tabla 1 se muestran los posibles tratamientos de las causas más frecuentes de tos aguda.

Tos subaguda

La tos subaguda no es asociada a etiología infecciosa, aunque en la mayoría de los casos se trata de una tos persistente condicionada por una hiperactividad bronquial, hipersecreción de moco y deterioro del barrido mucociliar, posterior a una infección viral respiratoria, la cual es sinónimo de tos post-infecciosa (26). En el tratamiento de la tos post-infecciosa no se considera el uso de antibióticos, e inicialmente se trata con bromuro de ipratropio inhalado, si los síntomas persisten y deterioran la calidad de vida del paciente la siguiente línea de tratamiento es el uso de cortico esteroide inhalado, o incluso para casos de paroxismo

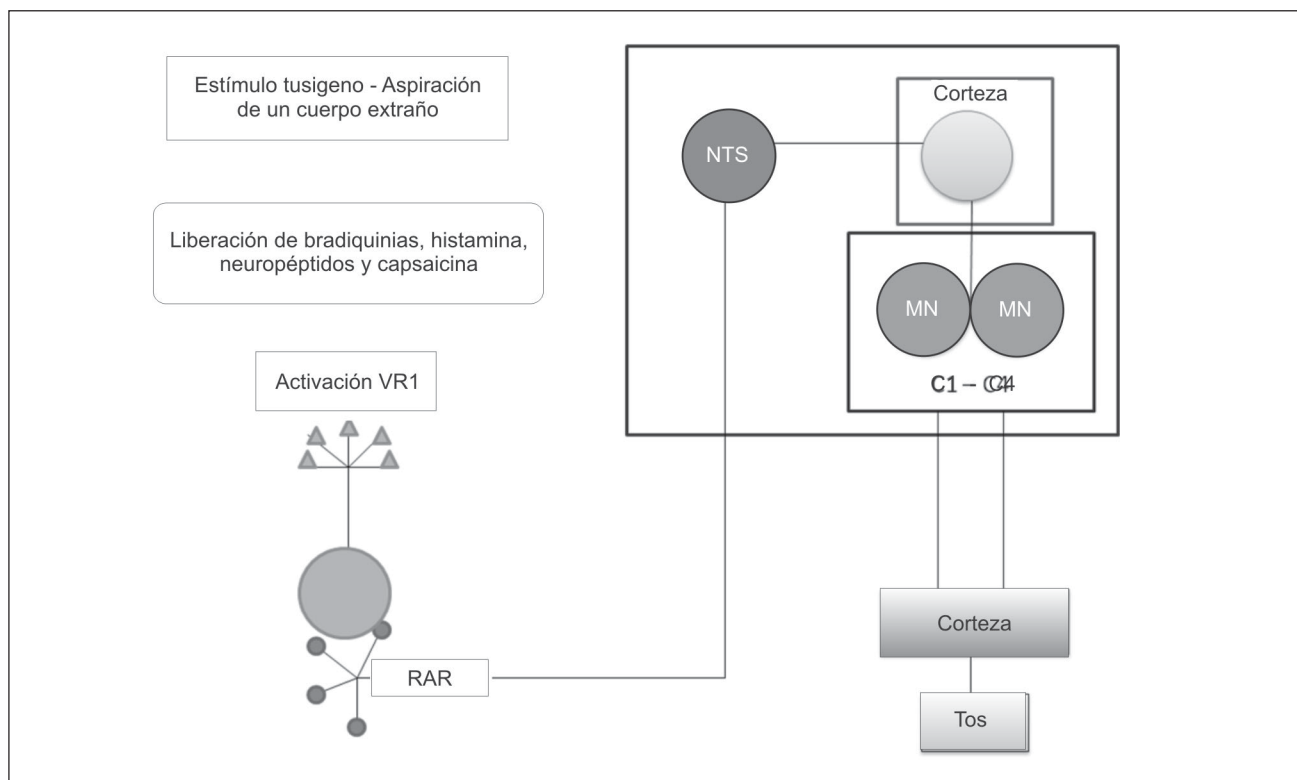


Figura 2. Integración del reflejo de la tos.

Estímulos tusígenos tales como la entrada o aspiración de cuerpo extraño a la laringe o la faringe desencadenan en el epitelio pulmonar la liberación de bradiquininas, histamina, capsaicina, entre otros neuropéptidos, provocando la activación del VR1, con la posterior activación de fibras C, en las cuales se desencadena el reflejo axonal liberando sustancia P, neuroquinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina; las cuales activan las fibras RARs que llevan el impulso nervioso al SNC en donde convergen en los sitios de integración de las aferencias vagales, los núcleos del tracto solitario (NTS), que transmiten el impulso a la corteza cerebral y envían eferencias a través de las raíces nerviosas cervicales de C1 a C4, que inervan los músculos respiratorios y producen una respuesta motora efectiva inspiratoria y espiratoria desencadenando finalmente la manifestación de toda esta vía de integración neurobioquímica - la tos. VR1: receptor Vanilloide tipo 1, RAR: receptores de activación rápida.

severos de tos post-infecciosa se considera prescribir 30-40 mg de prednisona por un ciclo corto, y cuando las medidas anteriores fallan, se indica el inicio de antitusivos de acción central como la codeína y el dextrometorfan (26).

Tos crónica

Aunque la tos crónica puede ser causada por un gran número de entidades clínicas, por lo general y excluyendo pacientes fumadores y aquellos que ingieren IECAs (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), la búsqueda se restringe a un grupo de tres patologías: el síndrome de tos de vía aérea superior, antes conocido como síndrome de goteo post-nasal; el reflujo gastroesofágico y el asma (27, 28). En 4 estudios prospectivos en el hemisferio occidental, esta tríada diagnóstica fue ubicua en el 92%-100% de los casos de pacientes no fumadores, que no tomaban IECA, con radiografía de tórax normal, incluso en áreas donde la tuberculosis es endémica (27, 29-31). Es importante reconocer que aunque estas tres son las causas más prevalentes de tos crónica, existen otras condiciones que aunque mucho menos comunes en promedio, aún cuentan para un importante porcentaje de casos de tos crónica; por ejemplo la bronquitis eosinofílica no asmática (BENA), la cual es un síndrome caracterizado por tos, infiltración eosinofílica al árbol bronquial, hallazgos espirométricos normales, ausencia de hiperreactividad bronquial y resolución de la tos y la eosinofilia con esteroides, el cual ha sido reportado y tiene una prevalencia del 5% en algunas series de casos en los Estados Unidos (32, 33). El porcentaje restante resulta en una variedad de enfermedades tales como el carcinoma broncogénico, la sarcoidosis, la tuberculosis, falla ventricular izquierda, aspiración debido a disfunción faríngea y tos psicógena.

El síndrome de tos de vía aérea superior o síndrome de goteo post-nasal se define como el drenaje de

secreciones desde la nariz o los senos paranasales hasta la faringe, por lo que el diagnóstico de esta entidad es clínico, indagando acerca de la sensación de escurrimiento posterior o descarga nasal así como la presencia de secreción mucoide o mucopurulenta en la nasofaringe y orofaringe al realizar el examen físico. Debido a que no existe un test ni hallazgos patognomónicos específicos, el diagnóstico de este síndrome clínico se debe hacer combinando síntomas, hallazgos al examen físico, hallazgos radiográficos y finalmente la respuesta a una terapia específica las cuales se resumen en la tabla 2.

Complicaciones de la tos

Los eventos adversos de la tos incluyen manifestaciones gastrointestinales (GI), genitourinarias (GU), cardiovasculares (CV), neurológicas (N), constitucionales (CN), oftalmológicas (OF) y psicosociales que influyen de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes y las principales se listan en la tabla 3 (35).

NUEVOS TRATAMIENTOS

Nuevas drogas para el tratamiento de la tos pueden ser dirigidas a un grupo heterogéneo de blancos moleculares que bloqueen la cascada neurobioquímica del reflejo tusígeno. Entre ellas tenemos ligandos que actúen en los receptores acoplados a la proteína G, formando parte de este grupo los nuevos opiodes como las endomorfina, la nociceptina y la orfanina que interactúan con el receptor OP3 e inhiben la función nerviosa sensorial en la vía aérea.

Entre otros, tenemos los inhibidores de los receptores de neuroquinina y bradiquinina que bloquean en diferentes puntos las vías neuronales aferentes del reflejo de la tos y que aún se encuentran en fase de estudio (36, 37).

Tabla 1. Guías para el tratamiento de causas más comunes de tos aguda en adultos.

Causa	Opciones terapéuticas
Rinosinusitis	Bromfeniramina: 6 mg más pseudoefedrina 120 mg por 1 semana, o Naproxeno: dosis de carga 500 mg y continuar 500 mg tres veces al día por 5 días.
Rinitis alérgica	Evitar el alérgeno. Loratadina: 10 mg una vez al día.
Sinusitis bacteriana aguda	Bromfeniramina: 6 mg más pseudoefedrina 120 mg por 2 semanas. Oximetazolina: spray nasal 2 veces al día por 5 días. Antibiótico dirigido contra <i>Haemophylus influenzae</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i> .

Irwin RS, Madison M. The Diagnosis and Treatment of Cough. NEJM 2000; 343: 1715-21.

Tabla 2. Guías para el tratamiento de las causas más comunes de tos crónica en adultos.

Causa	Opciones terapéuticas
STVAS	Bromfeniramina más pseudoefedrina por 3 semanas. Bromuro de ipratropio: spray nasal (0,06%) por 3 semanas.
ERGE	Modificaciones en el estilo de vida. Supresión ácida. Terapia procinética.
Bronquitis crónica	Evitar el irritante. (Dejar de fumar) Bromuro de ipratropio Inhalador dosis medida.
IECA	Suspender el tratamiento. La tos puede mejorar o resolver dentro de las primeras 4 semanas.
Bronquitis eosinofílica	Budesonida inhalada: 400 mg dos veces al día por 14 días. STVAS: Síndrome de tos de la vía aérea superior, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Irwin RS, Madison M. *The Diagnosis and Treatment of Cough.* NEJM 2000; 343: 1715-21.

Tabla 3. Manifestaciones sistémicas de la tos.

Variable	Síntomas
Cardiovascular	Hipotensión arterial. Bradiarritmias taquiarritmias. Síncope.
Constitucionales	Diaforesis, anorexia, fatiga.
Gastrointestinales	Reflujo gastroesofágico. Herniación. Desgarro de Mallory Weiss. Ruptura esplénica.
Genitourinario	Incontinencia urinaria.
Musculo esquelético	Ruptura diafragmática. Ruptura de rectos abdominales. Fractura de costillas.
Neurológico	Radiculopatía aguda cervical. Síncope. Convulsiones.

Irwin RS. *Complications of Cough.* Chest 2006; 129; 54S-58 S.

REFERENCIAS

- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, 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 (suppl): 133S-181S.
- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. The impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med 1998; 158: 1657-61.
- Kasper DL, Eugene B, Anthony SF, et al. Principles of Internal Medicine, Capítulo 30. 16th Edition Harrisons. 2005. p. 20-207.
- Fishman A, Elias JA, Fishman J, et al. Fishmans Pulmonary diseases and disorders. Cuarta edición, Capítulo 25: 1980. p. 405-409.
- Anne BCh. Cough. Pediatr Clin N Am. 2009; 59: 19 – 31.
- Oldenburg FA, Dolovich MB, Montgomery JM, et al. Effects of postural drainage, exercise and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 739-45.
- Chang AB. State of the art: cough, cough receptors, and asthma in children. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 59-70.
- Deep V, Singh M, Ravi K. Role of vagal afferents in the reflex effects of capsaicin and lobeline in monkeys. Respir Physiol 2001; 125: 155-68.
- Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. Respir Physiol 1998; 114: 5-15.
- Ho CY, Gu Q, Lin YS, et al. Sensitivity of vagal afferent endings to chemical irritants in the rat lung. Respir Physiol 2001; 127: 113-24.
- McAlexander MA, Myers AC, Udem BJ. Adaptation of guinea-pig vagal airway afferent neurons to mechanical stimulation. J Physiol 1999; 521: 239-47.
- Canning BJ, Reynolds SM, Mazzone SB. Multiple mechanisms of reflex bronchospasm in guinea pigs. J Appl Physiol 2001; 91: 2642-53.
- Matsumoto S. The activities of lung stretch and irritant receptors during cough. Neurosci Lett 1988; 90: 125-9.
- Lee LY, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. Respir Physiol 2001; 125: 47-65.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000; 288: 1765-9.
- Gu Q, Lee LY. Epinephrine enhances chemical stimulation evoked calcium transients in cultured rat vagal sensory neurons. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: A150.
- Coleridge JC, Coleridge HM. Afferent vagal C fibre innervations of the lungs and airways and its functional significance. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1984; 99: 1-110.
- Brendan J. Canning. Reflex Anatomy and Neurophysiology of the Cough. Chest 2006; 129: 33S-47S.
- McAlexander MA, Udem BJ. Potassium channel blockade induces action potential generation in guinea-pig airway vagal afferent neurons. J Auton Nerv Syst 2000; 78: 158-64.
- Laude EA, Higgins KS, Morice AH. A comparative study of the effects of citric acid, capsaicin and resiniferatoxin on the cough challenge in guinea-pig and man. Pulm Pharmacol 1993; 6: 171-5.

21. Morice AH, Geppetti P. Cough - 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004; 59: 257-8.
22. McCool DF. Global Physiology and Pathophysiology of cough. *Chest* 2006; 129: 48S-53S.
23. Irwin RS, Madison M. The Diagnosis and Treatment of Cough. *NEJM* 2000; 343: 1715-21.
24. Pratter MR. Cough and Common Cold. *Chest* 2006; 129: 72S-74S.
25. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305-11.
26. Sydney S. Braman. Postinfectious Cough. *Chest* 2006; 129: 138S-146S.
27. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997-1003.
28. Pratter MR. Overview of Common Causes of Chronic Cough. *Chest* 2006; 129: 59S-62S.
29. 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.
30. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279-284
31. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991-7.
32. Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003; 97: 695-701.
33. Puolijoki H, Lahdensuo A. Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989; 21: 425-7.
34. Pratter MR. Chronic Upper Cough Syndrome Secondary a Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Post nasal Drip Syndrome) *Chest* 2006; 129: 63S-71 S.
35. Richard S. Irwin. Complications of Cough. *Chest* 2006; 129: 54S-58S.
36. Hay DWP, Giardina GAM, Griswold DE, et al. Nonpeptide tachykinin receptor antagonists. III. SB 235375, a low central nervous system-penetrant, potent and selective neurokinin 3 receptor antagonist, inhibits citric acid-induced cough and airways hyper-reactivity in guinea-pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 314-23.
37. Belvisi M. and Geppetti P. Cough 7. Current and Future drugs for the treatment of chronic cough. *Thorax* 2004; 59: 438-40.