

Medición de la tos

ALFREDO DE DIEGO DAMIÁ

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

dediego_alf@gva.es

RESUMEN

La tos es un síntoma frecuente en la patología del aparato respiratorio. El avance en los últimos años en el conocimiento de su fisiopatología ha puesto de manifiesto la importancia de la hipersensibilidad central y periférica del reflejo como origen de la tos. El estudio de la tos permite no sólo la aproximación diagnóstica a su causa sino también estimar la gravedad, frecuencia, umbral de sensibilidad, intensidad e impacto en la calidad de vida. Los instrumentos de medida de la tos incluyen la valoración subjetiva y las medidas objetivas. En la presente revisión se analizan los principales instrumentos, así como las características de validez, repetibilidad y capacidad de respuesta. La utilización de contadores automatizados de frecuencia, escalas analógico-visuales y cuestionarios de calidad de vida específicos de la tos son los más empleados.

Palabras clave: tos crónica, sensibilidad tusígena, métodos objetivos.

Introducción: reflejo tusígeno

La tos es una acción combinada del sistema respiratorio cuya función es proteger y facilitar la expulsión del moco, cuerpo extraños o inhalantes nocivos que dañen a las vías aéreas. Su mecanismo consiste en un acto motor expulsivo, caracterizado por dos fases consecutivas: un esfuerzo inspiratorio seguido de otro espiratorio frente a una glotis cerrada. Esta fuerza provoca la apertura de la glotis y la

generación de flujos espiratorios elevados produciendo un ruido característico. Cuando esta acción se vuelve repetitiva o se manifiesta fuera de las condiciones de normalidad fisiológica de su intensidad, duración, frecuencia, o repercusión hablamos de tos como síntoma. En este caso, la tos es uno de los síntomas más frecuentes que acompañan a las enfermedades respiratorias y, en muchas ocasiones, su única manifestación. En los últimos años, la relación inadecuada entre la tos y los estímulos que la provocan ha

modificado el concepto patogénico de la tos crónica, entendida como un síndrome cuya característica principal es la hipersensibilidad sensorial^{1,2}.

El estudio de la tos requiere recordar brevemente la estructura del reflejo tusígeno (Figura 1). El lado aferente comienza en los propios receptores sensoriales, con los diferentes subtipos que difieren en su patrón de respuesta: a) receptores específicos de la tos sensibles a estímulos mecánicos y cambios en el pH, localizados en las vías aéreas centrales y responsables de la respuesta a la aspiración de contenido gástrico o material extraño; b) receptores de fibras C bronquiales y pulmonares. Se activan por un grupo de receptores ligados a canales iónicos, de los que el más conocido es el receptor transitorio de potencial vaniloide 1 (TRPV-1), que responde a cambios en la temperatura, pH bajo y capsaicina. Su activación se asocia a estímulos inflamatorios provocados por la inhalación de irritantes químicos; y c) receptores de adaptación rápida (RARs) y lenta (SARs) que se activan por estímulos mecánicos e inflamatorios intrapulmonares localizados en su mayoría en laringe, carina y bronquios; son sensibles a estímulos mecánicos, broncoconstricción, humo de tabaco, cambios en la tonicidad y sustancias ácidas, alcalinas o isotónicas. La transmisión por nervios vagales llega a zonas bulbares,

donde se establece la conexión refleja con las distintas estructuras motoras que participan de la tos. El circuito reflejo de la tos se modula por la interacción entre los centros bulbares y el control voluntario. La activación central se sitúa según estudios de RMN en una zona muy amplia del cortex somatosensorial que incluye el lóbulo parietal inferior, orbitofrontal, ínsula anterior, cingular anterior y el cerebelo^{3,4}.

Desde el área bulbar, los impulsos eferentes se dirigen, por un lado, hacia la musculatura laríngea y traqueo-bronquial a través del nervio vago y, por otro, a los músculos intercostales, diafragma, pared abdominal y suelo pélvico por los nervios espinales C3-S2 y nervio frénico. La tos generada consta de cuatro fases consecutivas. En la primera fase, se produce una inspiración profunda por la contracción del diafragma y los músculos inspiratorios accesorios que actúan sinérgicamente con los músculos abductores de las vías aéreas superiores. Después, tiene lugar la fase compresiva con el cierre de la glotis por la activación conjunta de los músculos espiratorios y aductores laríngeos. A continuación, tiene lugar la fase expulsiva con la relajación de los músculos aductores y diafragma, lo que condiciona la abertura de la glotis. Antes de iniciarse otra maniobra de tos, tiene lugar la fase de relajación durante la cual, los

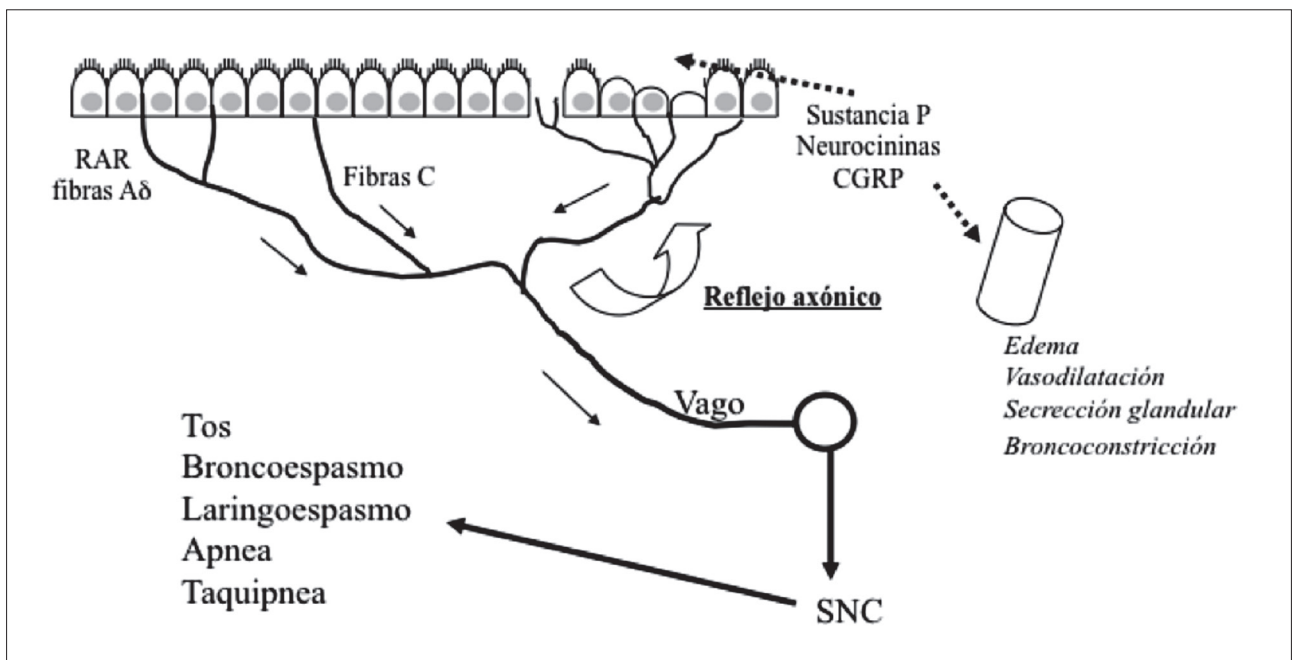


Figura 1. Receptores y vías del reflejo tusígeno

músculos devuelven la caja torácica a su posición de relación funcional.

Los mecanismos que hacen que la tos deje de ser sólo una función de defensa para convertirse en una manifestación de una enfermedad se dividen en dos grupos:

A.- Hipersensibilidad /Hiperexcitabilidad neurosensorial:

Constituyen la causa más frecuente del aumento de la tos en aquellas enfermedades que, bien de forma directa (inflamación, goteo nasal) o indirecta (reflujo gastroesofágico, laringitis), se intensifica el estímulo sobre los receptores tusígenos y acaba por exceder al control sensorial. La hipersensibilidad tiene dos orígenes: central y periférico. Según la hipótesis neuroinmune de la tos, la exposición externa de mediadores inflamatorios (bradiquinina, prostaglandinas o neurocininas) sensibiliza las terminaciones de los receptores a través de proteínas, disminuyendo el umbral de estimulación irritante sobre los receptores y ganglios tusígenos⁵. En un porcentaje importante de pacientes, la tos se desarrolla como consecuencia de un descenso en el umbral de excitabilidad sensorial, independientemente del factor inductor desencadenante, conocido o idiopático, inflamatorio o mecánico, lo que condiciona un síndrome de hipersensibilidad tusígena crónica que al igual que la hiperreactividad bronquial aparece como fenómeno independiente⁶. Los criterios que definen el síndrome de hipersensibilidad tusígena incluyen:

- Tos crónica de duración superior a 2 meses.
- Ausencia de expectoración.
- Provocación por uno o más irritantes inespecíficos: aire frío, hablar, olores.
- Sensación definida de urgencia por toser localizada en área orofaríngea.
- Impacto negativo en la calidad de vida.
- Hipersensibilidad demostrada frente a capsaicina o ácido cítrico.
- Ausencia de relación temporal directa con causas conocidas.

B.- Alteración de la eficiencia motora tusígena:

Este apartado, comprende aquellas situaciones de enfermedad neuromuscular o de coordinación de estructura laríngeas que condicionan un esfuerzo motor ineficiente de

la tos y por tanto una disminución en su papel principal expulsivo y de defensa. Su estudio, muchas veces olvidado en la práctica clínica, puede servir de orientación en el diagnóstico de enfermedades asociadas a la tos⁷.

Métodos de estudio de la tos

El análisis y medida de la tos puede realizarse desde perspectivas diversas, en función de las características que queramos medir y de su utilidad (diagnóstica, terapéutica, investigación ... etc). En esta revisión no se van a presentar los diferentes algoritmos diagnósticos ni las diversas aproximaciones anatómicas o clínicas utilizadas para determinar la causa de la tos sino que va a ceñir al estudio genérico de la tos como elemento común⁸. Las diferencias y ventajas entre métodos subjetivos y objetivos vienen definidas para cada una de las características de la tos que vamos a analizar:

- 1.- Gravedad.
- 2.- Frecuencia.
- 3.- Intensidad.
- 4.- Impacto.
- 5.- Umbral de sensibilidad.

La gravedad de la tos como síntoma

Se trata de una expresión ambigua que implica no solo la gravedad de la enfermedad que la produce sino también la forma en que condiciona al paciente y al resto de los factores, especialmente al impacto individual, en su estado de salud. La mayoría de instrumentos de medida de la gravedad utilizan valoraciones subjetivas de percepción y por ello la relación de éstas con otras características es muy baja. En este campo es dónde más se necesita desarrollar y profundizar en la combinación de medidas objetivas.

Hasta hace pocos años, la gravedad se medía simplemente preguntando por la apreciación individual del paciente con cuadernos diarios de recogidas de síntomas. Su ventaja sobre métodos más estandarizados, como las escalas de medición analógico-visuales (VAS), no es muy alta. La utilización de VAS, tabuladas de 0 a 100 mm es un método semi-cuantitativo basado en la propia percepción individual de gravedad. Aunque por su sencillez es un método muy

Cuestionario	Validación (correlación con otras medidas)	Consistencia Interna	Repetibilidad	Capacidad de respuesta
<i>Cuestionario específico tos crónica (CQLQ) Resultados adversos de la tos (ACOS)</i>	Moderada 336 sujetos r: 0,24-0,56	Insuficiente. 184 sujetos r: 0,77-0,93	Insuficiente 52 sujetos r: 0,75-0,93	Moderada 659 sujetos Rango de Diferencia mínima importante: 10,6-21,9
<i>Cuestionario de tos Leicester (LCQ)</i>	Moderada 1.058 sujetos r: 0,26-0,93	Alta 430 sujetos r: 0,77-0,93	Alta 256 sujetos r: 0,86-0,92	Moderada 659 sujetos Efecto: 0,8-19,5
<i>Registros automatizados</i>	Alta 546 sujetos r: 0,89-0,99	No aplicable	Moderada 185 sujetos r: 0,8-1	Insuficiente
<i>Escalas analógico-visual</i>	Insuficiente	No aplicable	No aplicable	Insuficiente 1 estudio 21 sujetos con una sensibilidad de 0,81-0,91

Tabla I: Recomendaciones de utilización de instrumentos de medida según resultados de validez, repetibilidad y capacidad de respuesta. (Adaptado de ref.9).

utilizado, existen pocos estudios que permitan confirmar su validez, tanto en sus características de criterio como en sus propiedades de fiabilidad y repetibilidad. La correlación con otras medidas de la tos es inconsistente, como muestra una revisión reciente sobre métodos de estudio de la tos realizada por un panel de expertos de la ACCP⁹. En 13 estudios revisados, que incluían 638 sujetos (Tabla I), no existían pruebas suficientes por falta de análisis adecuados para recomendar su utilización; sólo un estudio, realizado por Biring y cols. en 54 sujetos se analizó la repetibilidad¹⁰, con valores adecuados pero insuficientes (Tabla II). La utilidad de las VAS como instrumento de análisis de la respuesta en el tiempo, sea a estímulos o a tratamiento, es adecuada y puede estimarse que la solidez de las pruebas, basadas en 250 individuos de 6 ensayos, es moderada. En general, se ha observado una buena correlación con el impacto de la tos en la calidad de vida pero no con el umbral de sensibilidad medido por la capsaicina^{10,11}. Para su empleo en la práctica clínica, el uso de las VAS debe estar bien estandarizado. Para ello ha de quedar claro que lo que se va a medir es sólo la tos y, por tanto, este descriptor

debe visualizarse tanto al inicio como al final de la escala y por fuera de las líneas perpendiculares que establecen los límites. También debe estandarizarse el tiempo al que el paciente debe referirse (último mes, semana... etc) y utilizar siempre el mismo período. Los escasos estudios realizados, muestran que en situaciones de tos aguda debe existir al menos un cambio de 17 mm para considerar la diferencia clínicamente significativa¹².

Otros métodos de percepción de gravedad son el Cough Severity Score (CSC) y el Cough Severity Diary (CSD) (Tabla III). El CSC es un cuestionario de síntomas de tos que consta de dos partes referidas a períodos diurnos y nocturnos; su escala recoge sin embargo no solo criterios de gravedad sino también de intensidad e impacto. El CSD es un cuestionario de 7 ítems cuya utilidad se ha mostrado muy escasa¹³.

Hay otros cuestionarios de percepción de la tos, como el cuestionario de hipersensibilidad de Hull o cuestionarios dirigidos a las causas de tos, la mayoría sin embargo no se han validado y su recomendación es baja¹⁴.

	Repetibilidad		Capacidad de respuesta
	Entre-individuos	Intra-individuos	Tamaño del efecto
LCQ (3-21)	0,9	3,4	1,7
CQLQ (28-112)		13,9	2,4
Tos-VAS (0-100)	7,8 mm	26,5 mm	3,2
C2 (DD)	0,5	1,5	1,7
C5 (DD)	1,7	3,1	1,2

Tabla II: Estudio de validación de diversos instrumentos de medición de la tos en pacientes con tos crónica (ref.10). LCQ: Cuestionario tos de Leicester. CQLQ: Cuestionario específico de tos Crónica. VAS: escala análoga visual. C2 (umbral de sensibilidad de capsaicina que produce 2 toses. C5: Umbral de capsaicina que produce 5 toses. DD: Dosis dobladas.

La frecuencia de la tos

El medición de la frecuencia requiere de sistemas de conteo. El empleo clásico de registros manuales se ha sustituido por dispositivos automatizados que recogen sonidos o movimientos. Su uso es mejor que la simple observación.

En general la frecuencia de la tos presenta una correlación débil y variable con otros parámetros como la calidad de vida, lo que limita su utilidad ya que no podemos interpretar la tos como síntoma unifactorial. Las revisiones sistemáticas publicadas coinciden en señalar que estos métodos tie-

Cuestionario	Tipo	Dominios	Ítems	Puntuación
Cuestionario específico tos crónica (CQLQ)	Autoadministrable Específico -síntomas	Física Psicosocial Habilidades funcionales Bienestar emocional Físicas extremas Malestar Seguridad Miedo	28	Cada ítem 0-4. Total: 28-112 Puntuaciones bajas menos afectación
Resultados adversos de la tos (ACOS)	Autoadministrable Calidad de vida	Psicosocial Físico	29	Cada ítem si o no
Diario gravedad tos (CSD)	Autoadministrable Específico síntomas	Frecuencia Intensidad Malestar	7	Escala de 0 a 10, puntuaciones altas más afectación
Cuestionario de tos Leicester (LCQ)	Autoadministrable Calidad de vida	Físico Psicológico Social	19	Cada ítem 0-7. Rango final de 3-21 Puntuaciones altas mejor calidad de vida

Tabla III: Características de los principales instrumentos de impacto de la tos.

nen una repetibilidad moderada y una capacidad baja para detectar los cambios en el tiempo, sin embargo su utilidad como medida objetiva de la tos es alta si lo que se quiere medir es la frecuencia como marcador de intensidad o gravedad¹⁵ (Tabla 1).

Hasta el momento existen tres sistemas:

1.- *Hull Automated Cough Counter (HACC)*: se trata de un sistema de registro continuo de sonido de 24 horas, guardado en formato WAV que posteriormente es equalizado y analizado en períodos de una hora e identificados de forma aural como ondas. Esta transformación permite eliminar otros ruidos pero requiere de laboratorios especializados. El conteo automático de la tos se expresa como el número de segundos que contienen sonido explosivo de tos.

Los estudios de validación han mostrado variaciones importantes en su fiabilidad. En el estudio de Faruqi y cols¹⁶, realizado en 25 pacientes con tos crónica, se observaron diferencias significativas en el tiempo, el conteo medio fue de 381/día en la primera visita, mientras que una semana después fue de 302/día. Este fenómeno de disminución de la tos sin intervención se ha descrito en otros estudios, independientemente de la patología causante de la tos. En el trabajo antes mencionado, la correlación interindividual entre las dos visitas fue baja, sobre todo en pacientes con conteos altos de tos. La validación se estableció con un sistema manual supervisado de registro directo de sonido en un subgrupo de 10 sujetos y demostró que los conteos automatizados infravaloraban la frecuencia de la tos (546/día). La correlación con la sensibilidad tusígena, medida por la capsaicina fue buena. Su mejor resultado se obtiene con la relación con el impacto medido por el cuestionario de validez de vida de Leicester¹⁷.

El HACC puede utilizarse con registros de periodos más cortos de 2 horas si bien se subestima en un 25% si se compara con el registro de 24 horas.

2.- *Monitor de tos de Leicester*: Es un sistema ambulatorio similar al anterior que registra el sonido durante 24 horas a través de un micrófono que graba en formato MP3¹⁷. La transformación posterior se hace en el laboratorio según un modelo de Hidden Markov de reconocimiento de voz. Este sistema permite analizar mediante un algoritmo automatizado la frecuencia de eventos que identifica como tos. Se registra en periodos de dos o veinticuatro horas. Tiene una

sensibilidad y especificidad para detectar la tos del 91 y 99% respectivamente y un índice de falsos positivos de 2,5 eventos/hora. Los valores medios en pacientes con tos son de 48/hora. La repetibilidad es buena con un coeficiente de correlación intraclase de 0,9 (desviación estándar intrasujeto de 11,4 tos/paciente).

En los últimos estudios, los autores han propuesto un sistema híbrido de ambos sistemas, de forma que recogen el sonido con el modelo HACC y posteriormente se analiza a través de un conjunto de programas semiautomático (Leicester Cough Monitor- LCM), que registra el número de segundos en los que existe tos y genera un conteo expresado en frecuencia horaria (toses/hora). La validación se realizó con respecto a dos registros de tres horas, en dos momentos distintos, por la mañana y por la noche. El estudio de validación mostró una sensibilidad del 58% y una especificidad del 98%, lo que supone un VPP del 80,9 y VPN de 94¹⁸.

En una revisión sistemática realizada por el Duke Evidence-based Practice Center (EPC) y la Agencia para la Investigación en Calidad y Cuidados de Salud (AHRQ)¹⁹, se incluyeron 42 estudios y se observó que la mayoría de instrumentos de medición automatizados de frecuencia correlacionaban bien con los registros manuales y en general mostraban valores elevados de sensibilidad y especificidad, por lo que se concluyó que estos instrumentos son útiles si lo que se desea medir es la frecuencia de la tos; sin embargo, la correlación baja con otros parámetros de calidad de vida o impacto hace que su validez sea menor.

3.- El VitaloJak Cough Monitor fue uno de los primeros instrumentos desarrollados. Consiste en un registro de voz con dos micrófonos y, a diferencia de los otros sistemas automatizados, el conteo requiere de un técnico, lo que dificulta y encarece su utilización pero permite un análisis mejor al detectar tanto toses aisladas como en grupos.

La reciente normativa SEPAR sobre tos crónica establece como Recomendación débil / nivel de prueba bajo, la utilización de estos instrumentos².

La intensidad de la tos

La intensidad puede medirse de varias formas según la característica que interese, el sonido, el flujo o la presión que se genera. En general, las tres, requieren de sistemas

de laboratorio salvo en el caso del flujo que puede hacerse de forma directa ambulatoria. La medida de la intensidad puede realizarse mediante el cálculo de las presiones generadas por el diafragma y musculatura respiratoria a través de los valores de presión esofágica y gástrica, o bien por el flujo máximo o pico generado en la tos (PCF). Las dos primeras requieren de la colocación de una sonda y un transductor de presión, mientras que la PCF puede medirse con un neumotacógrafo en el laboratorio o con un medidor portátil. En este sentido, salvo en estudios de investigación²⁰, la utilidad práctica queda reducida a la medida del PCF. Los valores de PCF se expresan como cifras absolutas o como porcentaje del flujo espiratorio pico. La medición del PCF es importante en la valoración de la capacidad tusígena en pacientes con enfermedad neuromuscular.

El impacto de la tos

Los efectos de la tos sobre la calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro que recoge no solo la gravedad sino también la repercusión que para cada individuo tiene la tos. El estudio de la calidad de vida para la tos puede realizarse mediante cuestionarios genéricos o preferiblemente utilizando los desarrollados específicamente para la tos. Hasta el momento existen tres cuestionarios específicos cuyas características se muestran en la Tabla 3

Cuestionario de tos de Leicester (LCQ)

Cuestionario específico de calidad de vida para la tos (CQLQ)

Cuestionario del impacto de la tos crónica.

De los tres cuestionarios, el más utilizado por su simplicidad es el LCQ (Figura 2), un cuestionario de autorespuesta específico, breve, desarrollado por Birring y cols¹⁰ y que ha sido traducido y validado en diversos idiomas, condiciones y enfermedades. El cuestionario comprende 19 ítems que incluyen tres dominios: estado físico, social y psicológico. Se puntúa en una escala Likert de 7 puntos con un margen total de 19 (máximo impacto) a 133 (ningún impacto) que posteriormente se ajusta para el número de ítems; el resultado puede mostrarse para cada dominio o de forma global. Los estudios realizados han establecido que la diferencia mínima clínicamente significativa es de 1.3 puntos en la tos crónica y de 2 puntos en la tos aguda. Su validez se ha demostrado presentando unos valores altos de consistencia

interna (α Crombach. 0,77-93), repetibilidad y capacidad de respuesta¹⁰.

La validación de criterio del LCQ, se hizo con respecto a la opinión de un comité de expertos y utilizando el GRCQ (Global Rating Change Questionnaire) usado ya anteriormente en otros cuestionarios de calidad de vida como el de Juniper. Este cuestionario establece varios niveles para considerar la diferencia mínima clínicamente importante con respecto a los cambios en estado de salud. El LCQ se ha validado y evaluado en la tos aguda y crónica, postinfecciosa, bronquiectasias y EPOC²¹. Se ha utilizado en numerosos ensayos como medida de resultado y su correlación con otras medidas de la frecuencia es alta. En las Tablas 1 y 2 se puede observar los resultados de validación del Cuestionario de Leicester. Según la normativa SEPAR la utilidad del cuestionario tiene recomendación consistente y calidad de prueba moderada.

El CQLQ es un cuestionario de 28 ítems que sirve tanto para la tos aguda como crónica y se divide en seis dominios: físico, físico extremo, bienestar emocional, bienestar psicosocial, habilidad funcional y seguridad. Se ha desarrollado en EEUU y validado tanto para tos aguda como crónica, es autoadministrable y se puntúa con una escala Likert de 4 puntos. La utilidad se ha visto sustituida por el cuestionario de Leicester, más sencillo²².

Sensibilidad

El último aspecto a considerar es el estudio del umbral de sensibilidad y la sensación de urgencia de la tos (Urge to Cough (UTC)) mediante técnicas objetivas de provocación con inhalantes²³. El estudio se realiza utilizando tipos diferentes de sustancias que actúan por: a) Estímulo directo de receptores nerviosos: ácido cítrico o capsaicina y b) Estímulo indirecto mecánico por cambios de osmolaridad: manitol o soluciones acuosas con bajas concentraciones de cloro.

El mecanismo de estimulación del ácido cítrico se debe al cambio del pH en la capa acuosa de las vías aéreas respiratorias. Los receptores sensibles a la inhalación del ácido cítrico son predominantemente de localización laríngea. El inconveniente principal de este método es la imposibilidad de realizar curvas dosis-respuesta debido a la taquiflaxia y el posible broncoespasmo²⁴.

- En las dos últimas semanas, ¿ha tenido dolor en el pecho o en el estómago por culpa de la tos?
- En las dos últimas semanas, ¿se ha encontrado molesto a causa de la expectoración producida por su tos?
- En las dos últimas semanas, ¿se ha encontrado cansado a causa de su tos?
- En las dos últimas semanas, ¿ha sentido que puede controlar su tos?
- ¿Con qué frecuencia en las dos últimas semanas se ha sentido avergonzado a causa de su tos?
- En las dos últimas semanas, ¿mi tos me ha hecho sentirme ansioso?
- En las dos últimas semanas, ¿mi tos ha dificultado mi trabajo o mis tareas diarias?
- En las dos últimas semanas, ¿yo siento que mi tos impide que disfrute de mi vida?
- En las dos últimas semanas, ¿los humos y las pinturas me han provocado tos?
- En las dos últimas semanas, ¿le ha molestado la tos para dormir?
- En las 2 últimas semanas, ¿cuantas veces al día ha tenido ataques de tos?
- En las 2 últimas semanas, ¿mi tos me ha hecho sentirme frustrado?
- En las 2 últimas semanas, ¿mi tos me ha hecho sentirme harto?
- En las 2 últimas semanas, ¿su voz ha cambiado a causa de su tos?
- En las 2 últimas semanas, ¿ha tenido mucha fuerza?
- En las 2 últimas semanas, ¿ha sentido miedo por si su tos fuese signo de una enfermedad grave?
- En las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido preocupado de que otra gente piense que usted esta enfermo por culpa de su tos?
- En las 2 últimas semanas, ¿mi tos ha interrumpido mis llamadas de teléfono o mi conversación?
- En las 2 últimas semanas, ¿yo siento que mi tos ha molestado a mi pareja, amigos o mi familia?

Todas las preguntas se responden según los siguientes apartados:

- Todo el tiempo
- La mayor parte
- Una buena parte
- Algo del tiempo
- Un poco
- Casi nada
- Nada

Figura 2. Cuestionario de Leicester (traducción con permiso de Birring S.).

La capsaicina es un vaniloide obtenido del extracto picante de la pimienta roja. En concentraciones altas es un potente irritante y provoca quemazón cuando se aplica directamente sobre la piel o mucosas. La capsaicina actúa fundamentalmente en las fibras C no mielinizadas quimiosensibles, donde produce un aumento dependiente de la concentración en la permeabilidad de la membrana al Ca^{++} y Na^{++} , facilitando la conducción neuronal y la liberación local de neuropéptidos. Muestra taquifilaxia y a dosis altas puede originar muerte celular. Asimismo, se postula que debe existir un receptor específico, dado que su acción puede ser inhibida por un antagonista específico como es la capsazepina.

La capsaicina administrada por vía inhalatoria es un potente estimulante de la tos. La forma de administración depende del tipo de estudio. El método consiste en la inhalación mediante respiración única desde volumen residual hasta capacidad pulmonar total de concentraciones crecientes de capsaicina ($0,49\text{-}1000\mu\text{M}$) con un intervalo de un minuto entre cada una de ellas. La respuesta se mide por el número de toses provocadas durante los 30 segundos posteriores a la inhalación. La prueba termina cuando alguna concentración produce 5 o más toses o cuando se alcanza la dosis máxima. Se calcula para cada sujeto la concentración capaz de producir 2 y 5 toses (C_2 y C_5 , respectivamente). Estos valores, que miden el umbral de sensibilidad, se expresan en base logarítmica que se ajusta mejor a su distribución en población sana. La normativa Europea establece las características y condiciones en las que deben estandarizarse y realizarse los estudios de sensibilidad de la tos²⁵.

Los valores medios de C_2 y C_5 son variables, por los que cada laboratorio debe tener sus valores de referencia²⁶. Recientemente se han propuesto otros métodos de expresión de resultados mediante el análisis completo de la curva dosis respuesta, midiendo la ED50 y el Emax que demuestran una capacidad discriminativa superior a la de C_2 o C_5 . Los valores obtenidos en nuestro laboratorio en individuos sanos son respectivamente $85,4\pm 18,4\mu\text{M}$ y $236\pm 28\mu\text{M}$, no observando diferencias, en contra de otros autores, en el umbral de sensibilidad en función del sexo o la edad²⁷.

La principal utilidad de este método es el estudio diferencial de los pacientes con tos crónica, pero sobre todo en su valoración y seguimiento en el tiempo. En un estudio

realizado en nuestro laboratorio, encontramos diferencias significativas en el umbral de sensibilidad (C_5) entre individuos sanos y pacientes con tos crónica asociada al RGE ($25\pm 9\mu\text{M}$) o tos-equivalente de asma ($60\pm 18\mu\text{M}$) pero no en sujetos con tos inducida por goteo nasal posterior ($144\pm 45\mu\text{M}$)²⁸.

La utilización de estos métodos de provocación de la tos ha constituido hasta el momento la base de ensayos clínicos farmacológicos. Sin embargo, dadas las diferencias entre los distintos de receptores estimulados en función del método utilizado, diversos autores han propuesto ya su utilización en situaciones patológicas frecuentes, como las infecciones respiratorias víricas, para el estudio de la eficacia de los fármacos antitusivos.

Según una revisión de la experiencia clínica de 20 años el test de capsaicina se ha mostrado como una técnica segura. Aunque su utilización es cada vez mayor, la sensibilidad y especificidad de esta técnica en el diagnóstico diferencial con respecto a las causas de tos crónica y los individuos sanos es baja. No se recomienda en el momento actual su utilización en la práctica clínica, pero sí en estudios epidemiológicos o para conocer el efecto de los fármacos²⁹.

La inhalación de polvo seco de manitol en dosis crecientes de 5 a 635 mg produce un efecto osmótico en las vías aéreas, favoreciendo la liberación de mediadores inflamatorios que actúan sobre receptores tusígenos. La respuesta medida como concentraciones que producen 2 y 5 dosis, se correlaciona bien con el test de la capsaicina, pero al igual que éste, la sensibilidad y especificidad son bajas.

La sensación de "urge to cough", o urgencia de toser, es la percepción de irritación que precede al evento motor de la tos. Los estudios realizados con pruebas de provocación han demostrado que esta sensación se asocia a la activación de zonas cerebrales de localización supramedular. Este síntoma puede medirse de forma subjetiva, bien sea espontáneamente o tras el estímulo tusígeno. En el estudio tras inhalantes³⁰ se le pide al sujeto que refiera en una escala de 1 a 100 la sensación de necesidad de toser. La concentración inicial de capsaicina que produce esta sensación sin provocar tos representa el umbral sensible (C_u) mientras que la concentración que produce al menos una tos es el umbral motor (C_1). La diferencia entre ambos representa el estímulo incremental. En un estudio realizado

en población sana (100 individuos), se vio que en un 21% de los sujetos no se pudo determinar el umbral sensible ya que la capsaicina produjo directamente la tos. Los valores medios de LogCu fueron 0,046 (DE: 0,37). La reproducibilidad del Cu fue demostrada con una variabilidad menor de una dosis doblada en el 88%. La intensidad del Umbral de UTC es sin embargo baja con valores inferiores a 2-3 en el 85%. La utilidad de la medición de la UTC al igual que el resto de los umbrales de la capsaicina es cada vez mayor al tratarse de un medida objetiva, especialmente como expresión del síndrome de hipersensibilidad tusígena.

El umbral de sensibilidad puede utilizarse para determinar la eficacia y beneficio de fármacos, la importancia de la tos como equivalente asmático en individuos alérgicos durante la época de sensibilización o el ambiente laboral. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado un umbral más bajo de C5 [$91 \pm 4 \mu\text{M}$] en atletas de elite en verano que en invierno [$42 \pm 5 \mu\text{M}$]³¹.

Por último hay que considerar otras medidas como la medición de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) alto (>38 ppb, partes por mil millones) o la cuantificación de eosinófilos en esputo (límite normal no superior a 2 eosinófilos por campo) y sangre periférica (límite no superior al 4%) que en determinadas tos asociadas a eosinofilia pueden ser marcadores de gravedad².

BIBLIOGRAFÍA

- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksienė K, Birring SS, Chung KF, et al. Cough hypersensitivity syndrome: clinical measurement is the key to progress. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1509-10.
- Pacheco A, de Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutierrez R, Naberan K, et al. Chronic Cough. *Arch bronconeumol*. 2015;51(11):579-89.
- Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *The European respiratory journal*. 1995;8(7):1193-202.
- Widdicombe J, Eccles R, Fontana G. Supramedullary influences on cough. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2006;152(3):320-8.
- Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(12):934-5.
- Morice AH, Faruqi S, Wright CE, Thompson R, Bland JM. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung*. 2011;189(1):73-9.
- Widdicombe JG. Mechanism of cough and its regulation. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1980;110:11-20.
- Chung KF. Measurement of cough. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2006;152(3):329-39.
- Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC, French CT, Chang AB, Birring SS, et al. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2015;147(3):804-14.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58(4):339-43.
- Birring SS, Matos S, Patel RB, Prudon B, Evans DH, Pavord ID. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir med*. 2006;100(6):1105-9.
- Lee KK, Matos S, Evans DH, White P, Pavord ID, Birring SS. A longitudinal assessment of acute cough. *Am j respir and crit care med*. 2013;187(9):991-7.
- Vernon M, Kline Leidy N, Nacson A, Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(4):199-208.
- Morice AH. Combating cough. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2016;26:16012.
- Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *The European respiratory journal*. 1994;7(7):1246-53.
- Faruqi S, Thompson R, Wright C, Sheedy W, Morice AH. Quantifying chronic cough: objective versus subjective measurements. *Respirology*. 2011;16(2):314-20.
- Birring SS, Fleming T, Matos S, Raj AA, Evans DH, Pavord ID. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *The European respiratory journal*. 2008;31(5):1013-8.
- Crooks MG, Hayman Y, Innes A, Williamson J, Wright CE, Morice AH. Objective Measurement of Cough Frequency During COPD Exacerbation Convalescence. *Lung*. 2016;194(1):117-20.
- McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS, Jr, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Assessment and Management of Chronic Cough. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD)2013.
- Lee KK, Ward K, Rafferty GF, Moxham J, Birring SS. The Intensity of Voluntary, Induced, and Spontaneous Cough. *Chest*. 2015;148(5):1259-67.
- Birring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Current opinion in pharmacology*. 2015;22:37-40.
- French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest*. 2002;121(4):1123-31.

23. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *The European respiratory journal*. 2007;29(6):1256-76.
24. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *The European respiratory journal*. 2004;24(3):481-92.
25. de Diego Damia A, Perpina Tordera M. Study and diagnosis of chronic cough in adults. *Archivos de bronconeumologia*. 2000;36(4):208-20.
26. Dicpinigaitis PV. Short- and long-term reproducibility of capsaicin cough challenge testing. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2003;16(1):61-5.
27. Nieto L, de Diego A, Perpina M, Compte L, Garrigues V, Martínez E, et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respiratory medicine*. 2003;97(4):393-400.
28. Nieto Cabrera ML, de Diego Damia A, Perpina Tordera M, Martínez Pérez E, Compte Torrero L, Macian Gisbert V. [Cough-inducing capsaicin challenge test in a healthy population]. *Archivos de bronconeumologia*. 2001;37(6):292-6.
29. Dicpinigaitis PV, Alva RV. Safety of capsaicin cough challenge testing. *Chest*. 2005;128(1):196-202.
30. Dicpinigaitis PV, Rhoton WA, Bhat R, Negassa A. Investigation of the urge-to-cough sensation in healthy volunteers. *Respirology*. 2012;17(2):337-41.
31. Couto M, de Diego A, Perpini M, Delgado L, Moreira A. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2013;23(5):289-301.

