

Corticoides inhalados y óxido nítrico exhalado en el tratamiento de la tos crónica

ANNA FERRER FRANCO

FED Alergología del Hospital de Llíria.
Complejo Hospitalario Arnau-Llíria. Valencia.

nierika.anna@gmail.com

RESUMEN

En pacientes no fumadores que no reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se recomienda tratar la tos crónica de forma empírica y escalonada para cubrir sus principales causas (asma bronquial, goteo retrorinal, bronquitis eosinofílica y reflujo gastroesofágico).

Algunos estudios han hallado mejoría de la tos crónica tras tratamiento con corticoides independientemente de su causa, por lo que es un tratamiento a considerar en este grupo de pacientes aún cuando no exista un diagnóstico de asma si otros tratamientos de las principales causas de tos crónica no han sido eficaces o lo han sido sólo parcialmente. En estos casos sería preferible utilizar corticoides inhalados por sus menores efectos adversos.

La determinación de óxido nítrico en aire exhalado (ENO) pudiera ser útil para predecir la respuesta al corticoide en pacientes con tos crónica. Algunos estudios han encontrado una buena capacidad predictiva de ENO para identificar respondedores a corticoides, aunque la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran asmáticos. Al estudiar pacientes no asmáticos, otros autores no encontraron esta utilidad predictiva del ENO y, por tanto, este dato no permitiría superar el algoritmo diagnóstico-terapéutico que propugnan las guías.

Palabras clave: tos crónica, corticoides inhalados, óxido nítrico en aire exhalado.

Introducción

La tos es un motivo de consulta frecuente tanto en atención primaria como en la especializada con una prevalencia del 10 al 30% estimada en estudios epidemiológicos europeos y americanos^{1,2}. En la mayoría de los pacientes con tos persistente es necesario un abordaje disciplinado y sistemático coordinado entre los médicos de atención primaria

y especializada para alcanzar una respuesta favorable al tratamiento.

Según su duración, la tos se ha clasificado como tos aguda, que sería aquella con una duración de una a tres semanas; subaguda o post-infecciosa, con una duración comprendida entre tres y ocho semanas; y crónica, cuando persiste más allá de las ocho semanas³. A esta definición de tos crónica es a la que nos vamos a referir a lo largo de esta revisión.

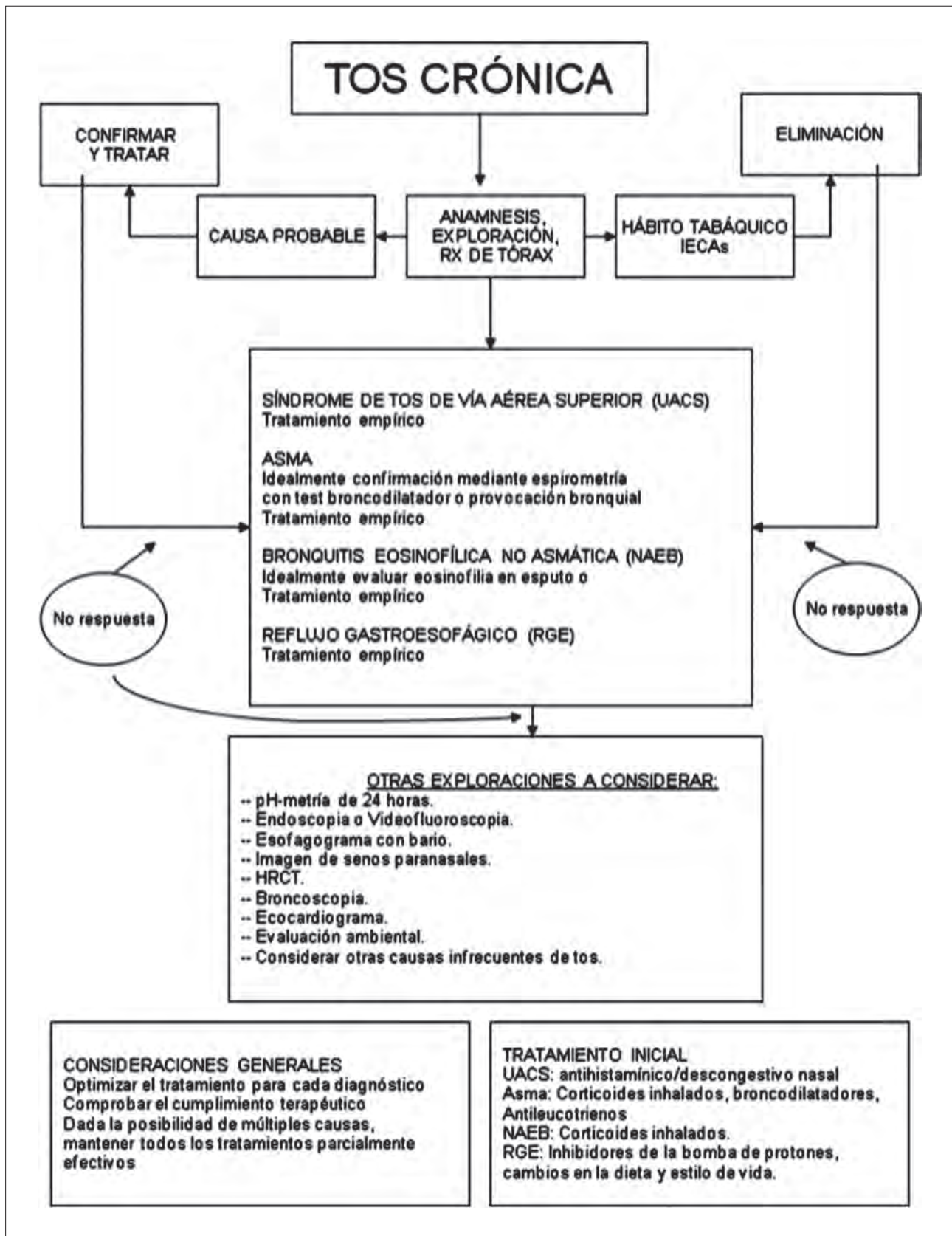


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes con tos crónica.

Causas de tos crónica

Hace varias décadas se propuso un diagnóstico anatómico de la tos basándose en las localizaciones anatómicas de los receptores de la tos⁴. Desde entonces, los diferentes autores han asumido este protocolo con ligeras variaciones⁵.

Así, en el 90% de pacientes inmuno-competentes, no fumadores, que no reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y con radiografía de tórax y senos paranasales normales, se asume que las principales causas de tos crónica son:

- Síndrome de la tos de vía respiratoria superior (anteriormente conocido como goteo retranasal). Es una patología muy frecuente (en la mayoría de estudios publicados es la causa más frecuente, sola o en combinación).
- Asma bronquial (en su vertiente clásica o como tos equivalente de asma).
- Reflujo gastroesofágico. Según algunos autores es responsable de los síntomas de tos crónica hasta en un 40% de los adultos con tos crónica.
- Bronquitis eosinofílica y tos atópica.

De esta manera, ante un paciente con tos crónica, no fumador, que no toma IECAs, el American College of Chest Physicians (ACCP)¹ recomienda un algoritmo en el que según la anamnesis y la exploración física se proponen pruebas y tratamientos escalonados para descartar cada una de las principales causas de tos crónica. Si alguno de los tratamientos es parcialmente eficaz, se mantiene y se le añaden otros para tratar otras posibles causas de tos crónica. En el caso de que no haya respuesta se añaden estudios diagnósticos específicos. (Figura 1).

Tos crónica e inflamación

Desde hace años se ha relacionado la tos crónica con la presencia de inflamación en la vía aérea. Algunos autores han encontrado en muestras de biopsia bronquial de estos pacientes infiltrado inflamatorio, de predominio eosinofílico o linfocítico, comparado con muestras de pacientes sanos sin tos⁶. En pacientes con tos crónica también se han observado fenómenos inflamatorios y de remodelado de la vía

aérea, como crecimiento de la membrana basal, hiperplasia de células caliciformes con aumento de la capa de músculo liso, prominencia de vasos sanguíneos e incremento de vascularización con perfil de expresión de factor VIII⁷.

En esta línea, se ha encontrado aumento de marcadores de inflamación (incremento en las concentraciones de mediadores de mastocitos como histamina, prostaglandinas y cisteinil-leucotrienos) en vía aérea en muestras de esputo inducido en pacientes con tos crónica⁸. Otros autores, sin embargo, plantean que los cambios inflamatorios observados en la vía aérea en estos individuos son secundarios al trauma inducido por la tos^{9,10}, por lo que no aportarían información suficiente para identificar la causa subyacente, pues serían más bien una consecuencia del propio hecho de toser.

Respuesta de la tos crónica al tratamiento con corticoides

Como se ha indicado previamente, en algunos pacientes con tos crónica puede identificarse inflamación bronquial eosinofílica que puede deberse a asma, bronquitis eosinofílica, tos atópica o enfermedades que afecten a la vía aérea superior, como la rinitis alérgica. Teniendo en cuenta la exquisita sensibilidad de la inflamación eosinofílica a los efectos benéficos de los esteroides inhalados, parece lógico postular que los pacientes con tos crónica e inflamación bronquial eosinofílica pudieran responder al tratamiento con esteroides inhalados, independientemente de la causa de la tos.

Diversos estudios se han ocupado de determinar la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica. La tabla I resume los principales estudios que vamos a comentar. Una revisión¹¹ abarcaba un total de 13 estudios en los que se investigaba la respuesta terapéutica en pacientes con tos equivalente de asma. No obstante, sólo 2 de estos estudios incluían como tratamiento los esteroides inhalados (beclometasona). Además, el número de pacientes tratados era pequeño, la respuesta terapéutica escasa y sólo uno de los estudios analizados incluía un grupo control de pacientes tratados con placebo. Así las cosas, los autores de la revisión concluyeron que los argumentos científicos para recomendar la utilización de los esteroides inhalados en los pacientes con tos equivalente de asma eran escasos.

Autores	Molécula	Dosis	Mejoría	Observaciones
Boulet et al. ¹²	Beclometasona	2.000 mcg/día	Sí	Mejora un 31 % de pacientes independientemente de la causa de la tos
Ribeiro M et al. ¹⁵	Beclometasona	1.500 mcg/día	Sí	Los que no mejoran: prednisona oral 20 mg
Chaudhuri et al. ¹³	Fluticasona	1.000 mcg/día	Si	14 días de tratamiento.
Pizzichini et al. ¹⁴	Budesonida	800 mcg/día	No	No eosinofilia bronquial
Davies et al. ¹⁷	Fluticasona	2.000 mcg/día	Si	Población pediátrica
Ponsioen et al. ¹⁶	Fluticasona	1.000 mcg/día	Si	Tos > 2 semanas

Tabla I: Estudios que evalúan la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica.

Boulet et al.¹² realizaron un estudio cruzado, doble ciego controlado con placebo, en pacientes con tos de más de 4 semanas de duración a los que administraron dipropionato de beclometasona inhalada durante 4 semanas, seguido de 4 semanas de placebo. No encontraron diferencias significativas en la puntuación de síntomas entre ambos grupos de tratamiento. No obstante, un 31% de los pacientes encontraron una mejoría con el tratamiento con esteroides, independientemente de la causa de la tos.

Varios estudios se han propuesto como objetivo determinar la eficacia del tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica, así como su efecto sobre células y marcadores de inflamación en la vía aérea. Así Chaudhuri¹³ y colaboradores en pacientes con tos crónica de más de un año de evolución en los que encontraron signos de inflamación (elevación del óxido nítrico en aire exhalado [ENO], aumento de la celularidad y de la proporción de neutrófilos en esputo y una correlación de los niveles de ENO con la proporción de eosinófilos en esputo), evaluaron la eficacia de la administración de 1.000 mcg al día de propionato de fluticasona inhalada durante 14 días. Estos autores encontraron una mejoría significativa tanto de la clínica (medida mediante escala analógica visual) como de los marcadores de inflamación bronquial: disminución de proteína catiónica del eosinófilo [ECP] en esputo, así como de ENO y monóxido de carbono (CO) en aire exhalado. Las

variables consideradas como predictoras de la respuesta al tratamiento fueron los niveles de ENO, el número de eosinófilos, los valores de ECP en esputo y los niveles de IgE total en suero.

Pizzichini y colaboradores¹⁴ por su parte hallaron que, tras analizar las características de los sujetos con tos crónica y excluir a aquellos con diagnóstico de asma, síndrome de la tos asociada a patología de vía respiratoria superior y enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE), ningún paciente tenía eosinofilia bronquial ni se le detectaba respuesta a corticoides inhalados. Según estos autores, la respuesta a corticoides en estos pacientes con tos depende de la existencia de inflamación eosinofílica y por tanto únicamente las patologías responsables de la tos asociadas a este tipo de inflamación son las que pueden beneficiarse del tratamiento con esteroides inhalados.

Otros autores, como Ribeiro¹⁵ y colaboradores, afirman que es posible que la tos de menor duración responda mejor a corticoides y que alargar el tiempo de tratamiento y la dosis de corticoides podría aumentar el número de respondedores. Para demostrar esta hipótesis realizaron un estudio en pacientes con tos crónica, definiendo como variable principal la disminución de las puntuaciones de los síntomas diarios de tos durante un periodo de tratamiento de 14 días con 1.500 mcg al día de beclometasona inhalada.

Obtuvieron una resolución completa de la tos en el 82% de los pacientes que habían sido tratados con beclometasona y en el 15% de pacientes que habían recibido placebo. Al comparar ambos grupos, encontraron que los tratados con beclometasona habían mejorado significativamente la puntuación de síntomas y los valores de la escala analógica visual (VAS) respecto al grupo control, pero no encontraron ninguna relación entre la intensidad de la hiperrespuesta bronquial y la respuesta al tratamiento.

En los pacientes pertenecientes al grupo activo que no mejoraron con beclometasona inhalada, se administró adicionalmente un tratamiento con 20 mg al día de prednisona oral durante 15 días y la mayoría (84%) mejoraron sustancialmente. A los pacientes restantes se les administró idénticas dosis de prednisona oral más omeprazol 40 mg oral a diario durante 12 semanas, y la tos desapareció en todos los pacientes. A la luz de estos resultados los autores concluyeron que el tratamiento con beclometasona a altas dosis es muy eficaz para tratar a pacientes con tos crónica y que las resoluciones parciales podrían mejorarse aumentando la dosis y el tiempo de tratamiento con esteroides.

Dos autores más han encontrado mejoría en las puntuaciones de síntomas en pacientes con tos crónica en tratamiento con altas dosis de propionato de fluticasona inhalada. Ponsioen¹⁶ y colaboradores, en adultos no fumadores a los que administraban 500 mcg de propionato de fluticasona cada 12 horas durante dos semanas, y Davies¹⁷ y colaboradores en población pediátrica tratada con propionato de fluticasona a dosis de 1 mg cada 12 horas durante tres días y posteriormente 500 mcg cada 12 horas durante 11 días. En este último estudio, a pesar de que en el grupo activo se encontró una mejoría significativamente mayor que en el grupo placebo, al final del tratamiento el grupo placebo experimentó una mejoría muy notable y este hecho sugiere a los autores que probablemente la propia evolución de la tos es hacia la mejoría independientemente del tratamiento administrado. Por tanto, no estaría justificado el uso de corticoides a dosis altas, habida cuenta de los efectos secundarios que puede tener en el desarrollo normal del niño.

Prieto y colaboradores¹⁸ en 2009 encontraron una mejoría significativa de la puntuación de tos en un 44% de individuos con tos crónica no asmática tras tratamiento con 200 mcg al día de propionato de fluticasona inhalada durante

un mes, aunque esta mejoría no se relacionaba con la presencia de hiperrespuesta bronquial a agentes broncoconstrictores directos o indirectos (metacolina y adenosina 5' monofosfato (AMP), respectivamente), ni con la variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo, ni tampoco con marcadores de inflamación de vía aérea como el ENO.

Una reciente revisión de la Cochrane¹⁹ acerca de la eficacia de los esteroides inhalados en los pacientes con tos subaguda y crónica ha concluido que no existen suficientes datos para apoyar el uso de tratamiento empírico con esteroides inhalados en la tos crónica de origen desconocido. En consecuencia, se recomienda dentro de lo posible, filiar la causa de la tos antes de iniciar el tratamiento.

En resumen, parece que el tratamiento con corticoides pudiera ser de utilidad en un porcentaje amplio de pacientes con tos crónica, independientemente de su causa. Sin embargo, los efectos nocivos de altas dosis de corticoides desaconsejan el tratamiento con corticoides sistémicos y aconsejarían un tratamiento empírico con corticoides inhalados en aquellos pacientes en los que el tratamiento para las principales causas de tos crónica no haya resultado eficaz o lo haya sido sólo parcialmente, al tiempo que se realizan las pruebas diagnósticas para filiar la causa de la tos.

Valor predictivo del óxido nítrico para evaluar la respuesta terapéutica a corticoides inhalados

El óxido nítrico (NO) se ha propuesto como un marcador no invasivo de inflamación en la vía aérea. Se ha encontrado una correlación entre los niveles de óxido nítrico exhalado (ENO) y la eosinofilia periférica, y también en muestras de biopsia bronquial, lavado broncoalveolar y esputo inducido^{20,21,22}, aunque esta correlación es débil. Payne y colaboradores²³ objetivaron que la correlación se observaba únicamente en pacientes con asma que permanecían sintomáticos a pesar del tratamiento con corticoides y no en aquellos con buena respuesta a los mismos.

Oh y colaboradores²⁴ reclutaron 117 pacientes no fumadores, con tos de más de tres semanas de duración (subaguda y crónica), con pruebas funcionales y de imagen normales

y sin tratamiento con broncodilatadores o corticoides, con el fin de evaluar si la determinación de ENO era útil para diagnosticar bronquitis eosinofílica sin asma (NAEB) en pacientes con tos crónica. Obtuvieron valores de ENO y porcentajes de eosinófilos en esputo inducido significativamente mayores en los pacientes con NAEB o asma que en el grupo de pacientes con 'otras causas de tos'. Además, los valores de eosinófilos y de ENO se correlacionaban en estos grupos de pacientes. La mayor sensibilidad y especificidad se obtuvo con un punto de corte de ENO de 31.7 ppb. Con este punto de corte la determinación mostraba sensibilidad del 86%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo del 47% y valor predictivo negativo del 95%. Según los autores, el aumento de ENO no es suficiente para diagnosticar una NAEB por su baja sensibilidad y valor predictivo positivo, pero los valores bajos de ENO sí que podrían descartarla.

Otros dos estudios mostraron niveles de ENO elevado en pacientes con bronquitis eosinofílica^{25,26}, y parece que en estos pacientes se encuentra aumentada también la eosinofilia en el lavado broncoalveolar (BAL), a diferencia de lo que ocurre en pacientes con tos "atópica". Además, se ha encontrado una correlación inversa de los niveles de óxido nítrico con la hiperrespuesta bronquial frente a metacolina en asma leve²⁰ y también con la hiperrespuesta bronquial frente a AMP en asmáticos²⁷.

Dada la correlación hallada entre niveles de óxido nítrico en aire exhalado y la eosinofilia en vía aérea tanto en pacientes con asma como en pacientes con rinitis alérgica, se ha postulado que la presencia de concentraciones elevadas de ENO estaría identificando la presencia de la inflamación eosinofílica.

Se ha publicado un estudio²⁸ que evaluaba la capacidad de ENO para discriminar entre pacientes con y sin inflamación eosinofílica de la vía aérea (fundamentalmente asma clásica, tos equivalente de asma y bronquitis eosinofílica). Encontraron un 60.3% de pacientes con reflujo gastroesofágico entre las causas de tos sin inflamación eosinofílica. Al analizar el punto de corte que presentaba mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar procesos que cursaban con inflamación eosinofílica y otras situaciones, encontraron que para ENO el punto de 33 ppb mostraba una sensibilidad del 60,5% y una especificidad del 100%

únicamente en aquellos pacientes con inflamación eosinofílica que además tenían reflujo gastroesofágico. En contraste, en el grupo de pacientes con inflamación eosinofílica sin reflujo la especificidad de el punto de corte era del 28%. A la luz de estos resultados, los autores sugirieron que debería tenerse en cuenta la presencia o no de reflujo gastroesofágico a la hora de interpretar los valores de ENO en el diagnóstico de tos crónica asociada con inflamación eosinofílica de la vía aérea.

A pesar de la correlación entre eosinofilia y ENO, parece que estos dos parámetros de inflamación no son expresión de los mismos aspectos de la inflamación de la vía aérea y, por tanto, no serían intercambiables a la hora de diagnosticar o evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con clínica respiratoria secundaria a inflamación eosinofílica.

Se ha postulado que un valor de ENO >35 ppb, en un paciente que nunca ha tomado corticoides y presenta síntomas respiratorios, es compatible con asma²⁹. No obstante, no hay datos experimentales que soporten esta afirmación. Una de las presumibles utilidades de la determinación del ENO pudiera ser la capacidad para predecir la respuesta a la terapia con corticoides orales³⁰ e inhalados³¹ en pacientes con asma y también en pacientes con tos crónica.

Smith³² y colaboradores, evaluaron la capacidad del ENO para predecir qué pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos responderían favorablemente al tratamiento con corticoides inhalados. En este estudio simple ciego, cruzado, controlado con placebo, en el que se incluyeron también pacientes fumadores, se evaluaron 52 pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos que fueron tratados durante 4 semanas con placebo y durante otras 4 semanas con propionato de fluticasona inhalada a dosis de 250 mcg cada 12 horas. Del total de individuos, 27 tenían asma, 13 síndrome de tos de vía aérea superior (UACS), 4 bronquitis, 4 ERGE, 2 hiperventilación, 1 bronquiectasias y 1 disfunción del ventrículo izquierdo. El punto de corte óptimo para el ENO se marcó en 47 ppb, puesto que los pacientes que superaban estos valores tenían mayor deterioro de los parámetros de función pulmonar y mayor reversibilidad tras salbutamol. El tratamiento con propionato de fluticasona se asoció también con una mejoría más marcada del FEV₁, FEM matutino, síntomas, concentraciones del ENO e hiperrespuesta bronquial a AMP en el grupo de pacientes que mostraban

concentraciones basales elevadas de ENO. La mayor capacidad predictiva se conseguía interpretando conjuntamente las concentraciones de ENO y el grado de hiperrespuesta bronquial a AMP (sensibilidad del 82% y especificidad del 91%). Estos resultados son concordantes con los comunicados por otros autores sobre la capacidad predictiva de estos parámetros para predecir la estabilidad del asma tras reducir la dosis de esteroides inhalados en asmáticos³³.

Hahn³⁴ y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, en 64 pacientes adultos con tos de más de 8 semanas de evolución, que iban a iniciar tratamiento con corticoide inhalado para controlar la tos o que ya llevaban tratamiento con corticoide inhalado, pero se había decidido aumentar la dosis de los mismos por ineficacia. Se consideró que los sujetos habían respondido satisfactoriamente al tratamiento con corticoide inhalado si el médico había reflejado una mejoría clínica significativa en la historia clínica y no se cambió la dosis de corticoide inhalado. Los autores consideraron un valor de 35 ppb como punto de corte óptimo para ENO. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento había más asmáticos (68%) y más pacientes con bronquitis eosinofílica (21%). Se obtuvieron valores medios de ENO superiores en los pacientes con respuesta al tratamiento con corticoide (51.25 vs 26 ppb). Además, se encontró que aquellos pacientes que ya tomaban corticoide inhalado y tuvieron que incrementar su dosis, tenían niveles basales de ENO mayores. Con el punto de corte de 35 ppb, los autores obtuvieron un valor predictivo positivo (VPP) del 90% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85% para identificar buena respuesta al tratamiento con esteroide inhalado.

En el año 2013 Hsu y colaboradores³⁵ realizaron un estudio en pacientes con tos crónica a los que se trataba de forma empírica siguiendo los pasos recomendados por las guías de práctica clínica y se les realizaba un estudio diagnóstico que incluía radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar, respuesta bronquial a metacolina, citología en esputo inducido e identificación de valores de ENO. La necesidad de tratamiento con corticoide inhalado (Fluticasona 250 mcg cada 12 horas durante dos semanas) venía determinada por la concentración de ENO encontrada. Así, según la respuesta al tratamiento y los resultados de las pruebas diagnósticas los pacientes se clasificaron en asmáticos, tos equivalente de asma, bronquitis eosinofílica, RGE

y síndrome de la tos asociada a patología de vía respiratoria superior. Estos autores encontraron que los valores de ENO elevados (el punto de corte óptimo en este estudio se fijó en 33,9 ppb) eran capaces de predecir buena respuesta al tratamiento con fluticasona inhalada. En este estudio es destacable además el hecho de que, aunque el porcentaje de pacientes con aumento de ENO en la muestra de pacientes con tos crónica fue alto (50%), el número de pacientes con cifras de ENO elevadas con una alteración obstructiva en los parámetros de función pulmonar fue muy reducido (2,5%).

A pesar de las limitaciones de estos estudios, en ellos se refleja la utilidad del ENO para predecir la respuesta a los corticoides inhalados en pacientes con tos crónica, que en su mayoría son diagnosticados de enfermedades con una base inflamatoria fundamentalmente eosinofílica y en los que es esperable que el tratamiento con corticoides mejore los síntomas y los parámetros de inflamación, como son el asma bronquial (en su presentación clásica y en su versión de tos equivalente de asma) y la bronquitis eosinofílica. No obstante, disponemos de métodos sensibles y específicos para el diagnóstico de estos procesos en la práctica clínica habitual y, en consecuencia, es difícil imaginar que la información adicional obtenida de la determinación de ENO pueda resultar relevante.

En cambio, existe un porcentaje de pacientes en los que no es posible encontrar una causa evidente para la tos o en los que la realización de las pruebas diagnósticas supone un problema logístico y de recursos, como en la bronquitis eosinofílica, o una molestia para el paciente, como la realización sistemática de pHmetrías esofágicas para descartar reflujo o pruebas diagnósticas seriadas para descartar otras causas menos frecuentes de tos. Un porcentaje de estos pacientes podría responder favorablemente al tratamiento con corticoide inhalado y sería interesante disponer de una herramienta que facilite su identificación, para simplificar el manejo de estos pacientes y evitar tratamientos empíricos que a menudo retrasan o complican el control de la tos y pueden favorecer la aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento.

Siguiendo este argumento, Prieto y colaboradores¹⁸ diseñaron un estudio prospectivo, abierto, en 53 pacientes con tos crónica no asmática y sin una causa conocida de tos ni

tratamiento para la misma, en el que se analizaba la utilidad de la determinación de ENO para predecir la respuesta favorable al tratamiento con propionato de fluticasona inhalada a razón de 100 mcg cada 12 horas durante un mes. Se evaluaba asimismo la capacidad predictiva de la determinación de la hiperrespuesta bronquial a agonistas directos e indirectos (metacolina y AMP) para identificar a pacientes respondedores a este tratamiento. Estos autores observaron que al excluir a los pacientes asmáticos, la determinación de ENO en pacientes con tos crónica, no resultaba útil para predecir la respuesta al tratamiento con dosis bajas de propionato de fluticasona inhalada. A pesar de este hallazgo, un porcentaje significativo de pacientes con tos crónica mostraron una mejoría tras tratamiento con fluticasona inhalada, y esto se relacionaba con una menor función pulmonar basal y una menor respuesta a salbutamol inhalado, independientemente de los valores de ENO. Estos resultados sugieren que existe una inflamación de la vía aérea capaz de inducir clínica de tos y que no se relaciona con la actividad de la sintasa del óxido nítrico. No se encontraron diferencias en el resto de características clínicas ni antropométricas, presencia de atopia, variabilidad del flujo espiratorio máximo, hiperrespuesta a agonista broncoconstrictor directo o indirecto, ni niveles de ENO.

Al excluir a los pacientes asmáticos la determinación de ENO parece no ser de ayuda para emprender un tratamiento con corticoides y por tanto no tenemos argumentos que permitan superar el tratamiento empírico y escalonado de la tos crónica recomendado por las guías de práctica clínica.

La principal limitación de los estudios mencionados es que en todos ellos el tiempo de observación fue corto. A lo largo de la evolución de la tos crónica se dan periodos de mejoría o deterioro clínico sin que el paciente o el médico puedan atribuir tal condición a ninguna intervención terapéutica. Por tanto, sería conveniente evaluar estos mismos parámetros de forma más prolongada para evitar sesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American Collage of Chest Physicians. *Chest* 1998;114 (2 Suppl Managing): 133S-181S.
2. Jason C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001;18(4): 647-654.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343 (23): 1715-1721.
4. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med.* 1977;137(9): 1186-1191.
5. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl): 59-62.
6. Lee SY, et al. Airway inflammation as an assessment of chronic non productive cough. *Chest* 2001;120(4):114-120.
7. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitami R. Airway remodelling in cough-variant asthma. *Lancet* 2000;356(9229):564-565.
8. Birring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(1):15-19.
9. McGarvey LP, Forsythe P, Heaney LG, MacMahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic non-productive cough. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 59-65.
10. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, Baker S, Fraire AE. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006;130(2):362-370.
11. Dicipinigaittis PV. American College of Chest Physicians (ACCP). Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 suppl):75S-79S.
12. Boulet LP, Milot J, Boutet M, St. Georges F, Laviolette M. Airway inflammation in non-asthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1): 482-489.
13. Chaudhuri R, Mc Mahon AD, Thomson LJ, McLeod KJ, Mc Sharry CP, Livingston E, McKay A, Thomson NC. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113 (6):1063-1070.
14. Pizzichini MM, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999; 6(4):323-330.
15. Ribeiro M, de Castro Pereira CA, Nery LE, Shigueomi Beppu O, Soares Silva CO. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):61-68.
16. Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA, Dekhuijzen PNR, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25(8):147-152.
17. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999; 81(1):38-44.

18. Prieto L, Ferrer A, Ponce S, Palop J, Marín J. Exhaled nitric oxide measurement is not useful for predicting the response to inhaled corticosteroids in subjects with chronic cough. *Chest* 2009; 163 (3): 816-22.
19. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2013; 28: 3. CD009305.
20. Warke TJ, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57(5):383-387
21. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Cheng KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53(2):91-95
22. Piacentini GL, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999;13:1386-90.
23. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1376-1381.
24. Oh M-J, Lee J-Y, Lee B-J, Choi D-C. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134(5):990-995.
25. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58(6):528-532.
26. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):638-644.
27. Prieto L, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L. Concentrations of exhaled nitric oxide in asthmatic and subjects with allergic rhinitis sensitized to the same pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 2002;32(12):1728-1733.
28. Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A, Molyneux I, Morice AH. Gastro-oesophageal reflux, eosinophilic airway inflammation and chronic cough. *Respirology* 2011;16(6):994-999.
29. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133(5):1232-1242.
30. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, Mc Sharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55(3):232-234.
31. Szefer SJ, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-242.
32. Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):453-459.
33. Prieto L, et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003;124(4):1325-1333.
34. Hahn PY, Morgenthaler TI, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007;82 (11): 1350-1355.
35. Hsu J-Y, Wang C-Y, Cheng Y-W, Chou M-C. Optimal value of fractional exhaled nitric oxide in inhaled corticosteroid treatment for patients with chronic cough of unknown cause. *J Chin Med Assoc* 2013;76(1):15-19.

