



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL

Paciente que consulta por tos

The patient who consults because of cough

Rodrigo Gil-Dib^{a,b}✉

^a Centro Respiratorio y Cirugía de Tórax. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

^b Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 21 03 2024

Aceptado: 13 05 2024

Key words:

Cough; Chronic Cough;
Persistent Cough; Guidelines;
Management Algorithms.

Palabras clave:

Tos; Tos Crónica; Tos
Persistente; Guías Clínicas;
Algoritmos de manejo de
la tos.

RESUMEN

La tos es uno de los motivos más frecuentes de consulta médica ambulatoria. La mayor parte de las veces es autolimitada por lo que los médicos tendemos a no darle mayor importancia. Sin embargo, la tos puede ser provocada por patologías graves como cáncer, fibrosis y tuberculosis pulmonar. Además, cuando la tos es intensa o se prolonga puede producir alteraciones importantes de la calidad de vida de los pacientes. En este artículo se revisarán las principales guías de diagnóstico y tratamiento de la tos, cómo sospechar etiologías graves, cuándo definir un tratamiento de acuerdo a la información clínica y cuándo solicitar exámenes. Finalmente, se discutirán dos casos clínicos a modo de ilustrar algunos conceptos.

ABSTRACT

Cough is one of the most common reasons for outpatient medical consultation. Most of the time it is self-limiting so doctors tend not to give it much importance. However, cough can be caused by serious pathologies such as cancer, fibrosis and pulmonary tuberculosis. Furthermore, when the cough is intense or prolonged it can cause significant alterations in the quality of life of patients. In this article we will review the main guidelines for diagnosis and treatment of cough, how to suspect serious etiologies, when to define a treatment according to clinical information and when to request tests. Finally, we will discuss two clinical cases in order to illustrate some concepts.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: rgil@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.05.008>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La *National Ambulatory Medical Care Survey* de Estados Unidos destaca la tos como uno de los motivos más frecuentes de consulta médica ambulatoria¹. La mayor parte de las veces se trata de un síntoma autolimitado por lo que, en ocasiones, los médicos tienden a minimizar su importancia. Sin embargo, la tos puede ser provocada por patologías graves como cáncer, fibrosis y tuberculosis pulmonar. Además, cuando la tos es intensa o se prolonga puede interferir con el sueño, provocar dolor muscular y cefalea, afectando la vida laboral, estudiantil y social. También puede provocar síncope, desgarros musculares, fracturas costales, incontinencia urinaria y vómitos².

Estas complicaciones pueden producir angustia, aislamiento y depresión en los pacientes³. A pesar de esto, los médicos muchas veces no reconocen el gran impacto que la tos provoca en la calidad de vida de los pacientes⁴.

Este artículo tiene por objetivo destacar la tos como un síntoma que altera la calidad de vida de los pacientes, constituyendo en muchos casos un desafío diagnóstico. Se revisarán las fortalezas y debilidades del esquema tradicional de enfrentamiento diagnóstico basado en la duración de la tos al momento de la consulta, ofreciendo, a su vez, ayudas para el diagnóstico diferencial.

¿Cómo enfrentar el problema?

En primer lugar, se debe partir siempre validando la incomodidad del paciente con la tos o su preocupación por sus posibles causas o consecuencias. En segundo lugar, se debe buscar la causa e idealmente tratar su etiología.

Como una forma de estandarizar el proceso diagnóstico del paciente que consulta por tos, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) publicó el año 2006 una guía clínico-práctica basada en la evidencia en la que la tos es catalogada según el tiempo de evolución para definir sus posibles etiologías y el manejo respectivo⁵.

Posteriormente, el mismo grupo de trabajo actualizó estas guías haciendo una revisión sistemática de las publicaciones, concluyendo que la clasificación sigue siendo útil, aunque las publicaciones en que se basan tienen alto riesgo de sesgo, lo que debe ser considerado al momento de aplicarlas⁶.

Consideraciones sobre esta clasificación y estrategias de diagnóstico:

- La división según tiempo de duración es solo una ayuda, ya que las toses crónicas parten como agudas y algunas de ellas pueden ser graves desde el inicio.
- Se recomienda pensar en causas potencialmente graves cuando la tos se asocia a los siguientes hallazgos (criterios de gravedad): hemoptisis, tabaquismo intenso, fiebre, pérdida de peso,

edema de extremidades inferiores con aumento de peso, neumonía recurrente, hallazgos anormales en el examen pulmonar o en la radiografía de tórax, disnea o atoros al deglutir. Además, en áreas endémicas, se debe pensar en tuberculosis⁶.

- La sospecha etiológica se confirma si la tos se resuelve o mejora significativamente con un tratamiento específico. Esta postura se basa en que algunas de sus etiologías son muy prevalentes como la rinitis, o el reflujo gastroesofágico (RGE), por lo que pueden coexistir con la tos, pero la causa puede ser otra, por ejemplo, una hiperreactividad bronquial.
- La tos puede tener más de una etiología, por ejemplo, rinitis y asma, y solo el tratamiento de ambas va a mejorar el síntoma.
- Siempre hay que definir la intensidad de la tos para adecuar la intensidad de la terapia y para tener un punto de comparación en caso de nuevas consultas.

1. TOS AGUDA

La tos aguda se define como aquella que tiene una duración de menos de 3 semanas. La revisión realizada por Irwin⁶ solo encuentra 3 estudios sobre tos aguda⁷⁻⁹.

Estos son prospectivos, pero no tienen grupo control, incluyen un total de solo 308 pacientes y son catalogados como de alto riesgo de sesgo.

Las etiologías más frecuentes de la tos aguda son infecciones respiratorias, mayormente virales, seguidas de exacerbación de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neumonías. Como se mencionó previamente, se deben buscar criterios de gravedad, pensar en tuberculosis pulmonar en áreas endémicas e identificar a pacientes inmunocomprometidos que podrían tener etiologías no habituales. En todos estos casos hay que iniciar el estudio etiológico y el tratamiento lo antes posible.

Aunque el paciente no cumpla criterios de gravedad, es necesario considerar algunos elementos que pueden ser de importancia:

- Si la tos es de gran intensidad, dificulta el sueño o las actividades de la vida habitual, o produce complicaciones como dolor, vómitos o síncope; hay que tratarla, idealmente con codeína. No hay que evitar suprimir la tos en casos de una broncorrea abundante.
- Si el paciente lleva más de 7 días con tos que se asocia a expectoración o rinorrea purulenta se debe considerar el uso de antibióticos.
- En un paciente que consulta por tos aguda secundaria a una infección respiratoria alta (IRA) y tiene historia de sinusitis a repetición, existe el riesgo de recurrencia por lo que es importante mantener una buena permeabilidad nasal.
- Si el cuadro se explica por una exacerbación de asma, una EPOC o bronquiectasias (BQ) el tratamiento corresponde al de esas patologías.

En la figura 1 se esquematiza la clasificación y etiología de la tos aguda.

2. TOS SUBAGUDA

La tos subaguda es aquella que dura entre 3 y 8 semanas. Tiene causas similares a la aguda, pero se agrega la tos post infecciosa definida como aquella que se inicia con una IRA cuyos síntomas se resuelven quedando solo una tos seca. La bibliografía referente a tos subaguda es escasa, encontrándose solo dos estudios prospectivos que incluyen 225 pacientes y con alto riesgo de sesgos. Según estos estudios, la tos post infecciosa sería la etiología más frecuente de la tos subaguda. El RGE no figuró como etiología, si bien si se incorpora en las etiologías de muchas revisiones^{9,10}. (Figura 2).

En la tos subaguda nuevamente hay que revisar la presencia de criterios de gravedad, si no se encuentran hay que considerar iniciar un tratamiento basado en la sospecha diagnóstica y, si no la hay, hacer exámenes para identificar su etiología.

En el proceso diagnóstico de la tos subaguda y de la tos crónica se sugiere seguir los siguientes pasos:

- Definir el tiempo de evolución.
- En anamnesis próxima preguntar por expectoración o rino-rrea purulenta, descarga posterior, molestias de oídos (sugierentes de rinitis, sinusitis), y sibilancias. Muchos pacientes tienen síntomas nasales, pero los omiten porque no les producen muchas molestias o porque consideran que no son relevantes.
- En la anamnesis remota preguntar por antecedentes de asma, rinitis, sinusitis, neumonías o RGE. Este último diagnóstico requiere que sean definidos los síntomas que sugieran su presencia como acidez, regurgitación, flatulencia y su frecuencia.

También es útil preguntar por tos persistente posterior a infecciones respiratorias agudas, si es así y no hay otra causa evidente, hay que considerar hiperreactividad bronquial transitoria o asma.

Es esencial preguntar siempre por tabaquismo con detalles que permitan definir "paquetes año". Aunque parece obvio hacerlo no siempre se hace. Además, se debe interrogar por la presencia de mascotas y exposiciones laborales.

Es importante incluir un listado de todos los medicamentos habituales del paciente. Es bien conocido que los beta bloqueadores pueden inducir tos en asmáticos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la población general. Los antiarrítmicos como amiodarona, como también algunos antidepresivos y antineoplásicos pueden producir una enfermedad pulmonar difusa que se manifiesta con disnea y tos. Además, el mismo listado sirve para identificar patologías que el paciente no menciona y que pueden ser relevantes, como la insuficiencia cardíaca.

- En el examen físico: revisar la faringe y el reflejo faríngeo ya que algunos pacientes, especialmente de edad avanzada o con patologías neurológicas, tienen este reflejo ausente o muy disminuido lo que puede predisponer a micro aspiraciones con neumonías y tos. Además, en la faringe es posible ver descarga posterior y una alteración de la mucosa llamada "en empedrado" que sugiere síndrome de vía aérea superior previamente denominado síndrome de goteo post nasal.

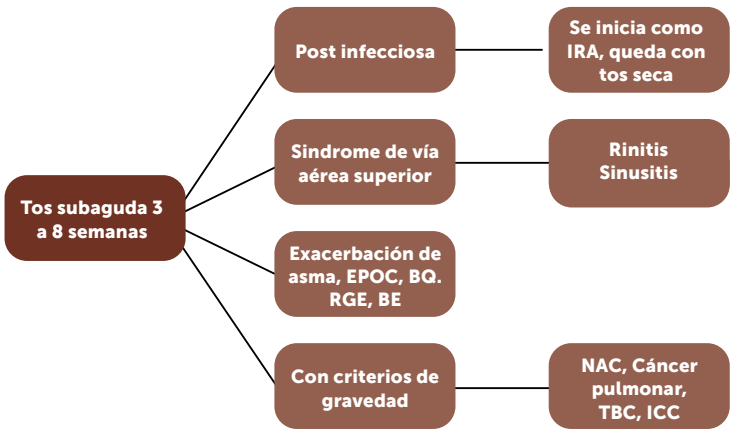
La nariz revisada con un espéculo permite ver alteraciones de la mucosa sugerentes de rinitis, secreción purulenta o incluso pólipos. Algunas veces pacientes con sinusitis crónica tienen halitosis que ellos no notan.

Figura 1. Esquema de la clasificación y etiologías de la tos aguda.



Abreviaturas: BQ: bronquiectasias; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRA: infección respiratoria alta; IRB: infección respiratoria baja; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; TBC: tuberculosis pulmonar; RGE: Reflujo gastroesofágico.

Figura 2. Esquema de la clasificación y etiologías de la tos subaguda.



Abreviaturas: BQ: bronquiectasias; BE: bronquitis eosinofílica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRA: infección respiratoria alta; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; RGE: Reflujo gastroesofágico; TBC: tuberculosis pulmonar.

A nivel pulmonar se deben buscar signos como crepitaciones, sibilancias o graznidos, estos últimos característicos de la fibrosis pulmonar.

- E. Como parte del examen físico se recomienda medir la saturación de oxígeno y el flujo espiratorio máximo (PEF, por sus siglas en inglés). El PEF es un excelente recurso para avanzar en el diagnóstico y seguimiento de patologías obstructivas como asma. Es bien sabido que muchos pacientes no perciben su obstrucción bronquial y otros utilizan la palabra obstrucción para referirse a molestias de otro tipo. Hay que tener en cuenta que el PEF también puede ser bajo en patologías restrictivas.

La medición del PEF es una maniobra fácil, rápida y solo requiere un flujómetro y una boquilla desechable, razón por la cual debería ser más utilizado de lo que es en la actualidad.

3. TOS CRÓNICA

Se define como una tos que dura más de 8 semanas. La misma revisión sistemática de Irwin RS et al.⁶ describió 11 estudios sobre tos crónica, 10 eran prospectivos, ninguno tenía grupo control y todos tenían un alto riesgo de sesgos¹¹⁻²¹.

Recientemente la *British Thoracic Society* (BTS) publicó sus nuevas guías sobre tos crónica²². En ellas se sugiere enfrentar su estudio con un algoritmo que actualiza la terminología usada, incorpora nuevas alternativas diagnósticas y se basa en probabilidades clínicas.

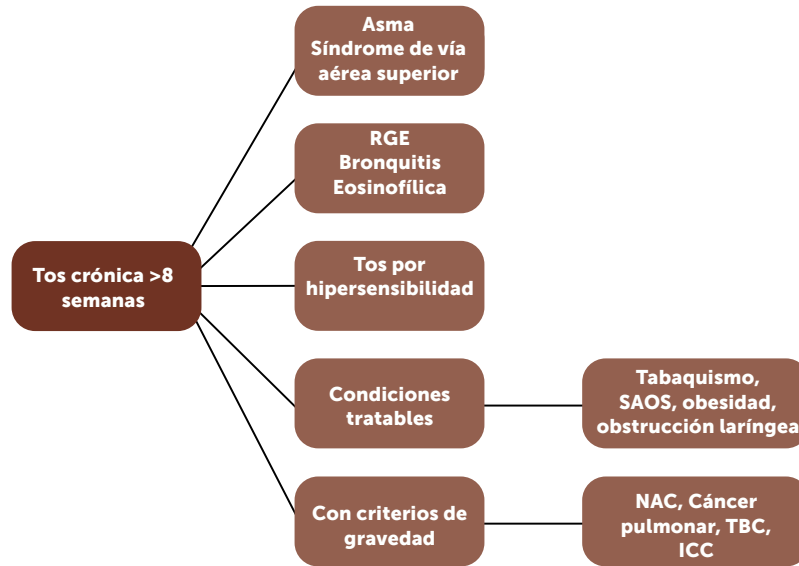
¿Cuáles son sus características principales?

- A. Propone buscar condiciones tratables asociadas a tos crónica en vez de diagnósticos específicos, proponiendo un modelo de enfrentamiento del problema médico más personalizado. Por ejemplo, identificar a un paciente con tos crónica y eosinofilia de vía aérea que podía ser bronquitis eosinofílica (BE) o un subtipo de asma a veces difícil de clasificar y que va a responder a tratamiento con corticoides inhalados.

- B. En ese mismo contexto se agregan condiciones asociadas a tos crónica como apnea obstructiva de sueño, obesidad, obstrucción laríngea inducible, tabaquismo, exposiciones ambientales y mantiene patologías como rinosinusitis y RGE.
- C. Describe una nueva entidad, la tos por hipersensibilidad que se caracteriza por:
- a. Tos seca, gatillada por exposiciones ambientales como frío, productos de limpieza y perfumes, hablar o reírse, que no responde al tratamiento habitual de asma, RGE o síndrome de vía aérea superior y que sería secundaria a una disregulación neuronal.
 - b. No existe un examen específico para diagnosticarla y se trata con morfina en dosis bajas, pregabalina o gabapentina y terapia fono audiológica.
- D. Divide la tos en seca y con expectoración, siendo esta última propia de enfermedades de vía aérea o infección como BQ, EPOC, asma y enfermedad pulmonar difusa.
- E. Sugiere hacer en todos los pacientes una radiografía de tórax, espirometría con broncodilatador, cultivo de expectoración, estudio de tuberculosis si corresponde, FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico) y un hemograma para identificar eosinofilia.
- F. Propone iniciar un tratamiento si hay evidencias de una condición tratable como tabaquismo o hipersensibilidad o una enfermedad de base como asma o EPOC y no tratar pacientes que no las tengan, por ejemplo, no iniciar tratamiento anti RGE a pacientes sin ningún síntoma de ello.

Varios estudios sugieren que la tos crónica puede tener más de una etiología (19% a 62%), por lo que en esos casos hay que hacer terapias simultáneas^{23, 24}.

Entre las etiologías de este grupo está la bronquitis eosinofílica (BE), que representaría hasta un 15% de los pacientes referidos a

Figura 3. Esquema de la clasificación y etiologías de la tos crónica

Abreviaturas: BQ: bronquiectasias; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; RGE: reflujo gastroesofágico; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TBC: tuberculosis pulmonar.

especialistas. Los pacientes con BE tienden a ser atópicos, tener eosinófilos elevados en expectoración y en biopsias de mucosa bronquial, pero a diferencia de los asmáticos no tiene hiperreactividad bronquial. La mayoría de ellos responden a corticoides inhalados²⁵.

Como no es fácil hacer medición de eosinófilos en expectoración se ha estudiado el rol de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) como una alternativa diagnóstica. En un metaanálisis de 4 estudios, que incluyen 390 pacientes con tos crónica debida a BE, la medición de FENO tuvo una sensibilidad de 72% (IC 62% a 80%) y una especificidad de 83% (IC 73% a 90%). Estos resultados sugieren que es más útil un resultado positivo para confirmar BE (valor predictivo positivo: 81%) que un resultado negativo para descartarla (valor predictivo negativo: 75%)²⁶.

La historia natural de la bronquitis eosinofílica es variable, en un estudio de 367 pacientes seguidos por un año, el 55% permanece con síntomas, 32% se hace asintomático y el 13% desarrolla asma²⁷.

El RGE como causa de tos crónica es controversial. A menudo, en la práctica clínica, se inician tratamientos con inhibidores de bomba de protones en ausencia de síntomas de RGE bajo la premisa que el RGE asintomático o con signos indirectos como la inflamación faringo - laríngea puede ser causa de tos. Un metaanálisis de estudios de pacientes con tos crónica y alguna evidencia de RGE (clínica, endoscópica, o pH esofágico de 24 horas) aleatorizados a inhibidores de bomba de protones (IBP) o placebo mostró una diferencia no significativa en favor de IBP en la supresión de la tos, (OR 0,46; IC 95% 0,19 a 1,15). Los autores concluyen que no hay suficiente evidencia que permita concluir

con certeza que el tratamiento del RGE es universalmente beneficioso para pacientes con tos asociada a RGE²⁸.

Por otra parte, dos estudios recientes, no incluidos en el metaanálisis, en pacientes con tos crónica, sin síntomas de RGE y sin evidencias de otra patología que explique la tos, aleatorizados a IBP o placebo, muestran que no hay diferencia en la disminución de la tos entre el grupo tratado y el grupo control. Los autores sugieren que no debieran tratarse pacientes con IBP, si no tienen síntomas de RGE^{29,30}.

Las últimas guías de la *British Thoracic Society* sobre tos crónica recomiendan hacer tratamiento anti RGE solo a aquellos pacientes que tienen síntomas típicos de RGE (acidez, regurgitación, dolor epigástrico) y sugieren no hacerlo a aquellos sin estos síntomas²². Lo mismo plantea el grupo de tareas de tos crónica de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias³¹.

Consideraciones diagnósticas en la tos crónica

1. Es recomendable hacer una anamnesis y examen físico orientados al diagnóstico tal como se describió en la tos subaguda.
2. Si bien la anamnesis y el examen físico son el primer paso en la evaluación del paciente con tos crónica es poco probable que permitan hacer un diagnóstico etiológico. Como veremos en los casos clínicos hay excepciones a esta afirmación.
3. Los valores predictivos de las anomalías clínicas son bajos. Por ejemplo, síntomas sugerentes de asma como tos nocturna o precipitada por aire frío, ejercicio o aerosoles tendría un valor predictivo positivo (VPP) de 56%, síntomas de síndrome de vía aérea superior como carraspera, sensación de descarga poste-

rior o sinusitis previa un VPP de 52% y síntomas de RGE como dispepsia o empeoramiento de la tos post prandial un VPP de 40%²³.

4. Los hallazgos ayudan a iniciar una investigación diagnóstica o una terapia empírica, recordando que el diagnóstico definitivo se basa más en la desaparición o disminución significativa de la tos que en exámenes alterados.

CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 30 años que consulta por tos de 2 semanas de duración. Inicialmente presenta un cuadro febril sugerente de una infección viral. Pese a recuperarse persiste con tos seca. Previamente consulta a un médico quien le indica tratamiento sintomático sin mejoría.

Antecedentes: en la anamnesis dirigida no relata sibilancias ni disnea, dice "haber sido asmática en su infancia" y que cada vez que tiene infecciones respiratorias queda con tos prolongada. Tiene rinitis alérgica estacional, no fuma, no ha tenido neumonías, sinusitis ni RGE. No usa medicamentos. El examen físico es normal, sin sibilancias, sin embargo, el flujo espiratorio máximo (PEF) es de solo 60% del valor predicho. Se repite la medición 20 minutos después de administrar un inhalador broncodilatador presentando una mejoría del 20%.

Se plantea el diagnóstico de tos asociada a asma y se inicia tratamiento presentando una posterior mejoría del cuadro. Interpretación: la causa más probable de su tos es asma gatillada por una infección respiratoria viral.

El asma es una de las causas más frecuentes de tos y muchas veces los pacientes creen que porque los síntomas característicos de asma desaparecieron ya no son asmáticos y no relatan el antecedente.

Conducta: el diagnóstico de tos asociada a asma en esta paciente se basa en la historia de asma, rinitis alérgica y tos prolongada post infecciones respiratorias más un PEF bajo que mejora significativamente tras la inhalación de un broncodilatador y, finalmente, la mejoría con tratamiento específico. Aunque la ausencia de sibilancias y disnea no descarta obstrucción bronquial, la medición del PEF que solo requiere de un flujómetro y no toma más de 3 minutos puede demostrarla.

Puntos relevantes: siempre preguntar por historia de asma y rinitis. A todo paciente que consulta por tos o disnea se le debe medir el PEF y no descartar obstrucción bronquial únicamente por la ausencia de sibilancias en la auscultación pulmonar. Hay asmáticos persistentes que no saben su diagnóstico y se han acostumbrado a tener síntomas, incluyendo tos, sin ser diagnosticados ni tratados.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 50 años que consulta por tos seca de un mes de evolución, posterior a cuadro tipo influenza. Relata presentar sibilancias en decúbito dorsal y que se siente mejor con el uso de inhalador de fenoterol más bromuro de ipratropio. Tiene congestión nasal sin rinorrea.

Antecedentes: episodios de tos prolongada calificados como bronquitis obstructivas. Rinitis alérgica, varias sinusitis pero sin historia de asma ni neumonías.

Hace ocho años se le diagnosticó sarcoidosis, con compromiso pulmonar, con remisión clínica hasta la actualidad.

Tabaco: 10 cigarrillos al día. Inicio a los 30 años. 10 paquetes año.

Medicamentos: no.

Sin alergias a medicamentos.

Examen: saturación de O₂: 95%, pulso: 71, PA: 120/80, PEF: 440 l/min = 97%, faringe de aspecto normal, secreción purulenta nasal derecha, examen cardio pulmonar dentro de límites normales.

Interpretación: Tos subaguda con algunos elementos poco precisos de asma, con una medición de PEF dentro de límites normales. La historia de rinitis y sinusitis más secreción purulenta nasal puede ser una condición que investigar en ausencia de otras probabilidades.

Conducta: se solicita una tomografía axial computada de cavidades paranasales que demuestra sinusitis maxilar izquierda asociada a cambios de aspecto inflamatorio etmoidales bilaterales y en seno maxilar derecho. Luego del tratamiento de la patología rinosinusal se resuelve la tos.

Puntos relevantes: la rinosinusitis puede presentarse como un cuadro característico con rinorrea, congestión nasal, descarga posterior y dolor maxilar que aumenta al bajar la cabeza. Sin embargo, existen pacientes seleccionados con rinosinusitis que consultan a un médico broncopulmonar pues su síntoma principal es la tos y no la rinosinusitis.

Los anticolinérgicos inhalados como el bromuro de ipratropio pueden reducir la tos aunque esta no sea por obstrucción bronquial.

CONCLUSIONES

La tos aguda generalmente es autolimitada, sin embargo, cuando es intensa y altera la calidad de vida del paciente debe ser tratada en forma efectiva. Cuando la tos se asocia con criterios de gravedad como hemoptisis, tabaquismo intenso, fiebre, pérdida de peso, edema de extremidades con aumento de peso, neumonía

recurrente, hallazgos anormales en el examen pulmonar o en la radiografía de tórax, disnea y atoros al deglutir, tuberculosis, se recomienda pensar en causas potencialmente peligrosas.

Se recomienda realizar una anamnesis por sistemas, incluyendo hábito tabáquico y medicamentos en uso y como parte del examen físico se recomienda incluir la medición del PEF en busca de patologías obstructivas.

Finalmente es importante recordar que la tos puede tener etiologías simultáneas, lo que obligará a indicar terapias simultáneas y que la sospecha etiológica se confirmará si la tos se resuelve o mejora significativamente con el tratamiento indicado.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santo L, Kang K. National Ambulatory Medical Care Survey: 2019 National Summary Tables. Available from: DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc.123251>
2. Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax*. 2003;58(10):901-907. doi: 10.1136/thorax.58.10.901
3. Dicipinigitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest*. 2006;130(6):1839-1843. doi: 10.1378/chest.130.6.1839
4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019. Erratum in: *Eur Respir J*. 2020;56(5):
5. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1S-23S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S
6. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel*. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016
7. Godycki-Cwirko M, Hood K, Nocun M, Muras M, Goossens H, Butler CC. Presentation, antibiotic management and associated outcome in Polish adults presenting with acute cough/LRTI. *Fam Pract*. 2011;28(6):608-614. doi: 10.1093/fampra/cmr019
8. Worrall GJ. One hundred coughs: family practice case series. *Can Fam Physician*. 2008;54(2):236-237.
9. Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, et al. Cough and asthma diagnosis: physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. *Int J Gen Med*. 2010;3:101-107. doi: 10.2147/ijgm.s8167
10. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, Choi DC. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest*. 2006;129(5):1142-1147. doi: 10.1378/chest.129.5.1142
11. Fletcher KE, French CT, Irwin RS, Corapi KM, Norman GR. A prospective global measure, the Punum Ladder, provides more valid assessments of quality of life than a retrospective transition measure. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(10):1123-1131. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.09.015
12. 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. doi: 10.1378/chest.130.2.362
13. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest*. 2013;143(3):613-620. doi: 10.1378/chest.12-0441
14. Yu L, Qiu ZH, Wei WL, Liu B, Xu XH, Lü HJ, et al. Discrepancy between presumptive and definite causes of chronic cough. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(24):4138-4143.
15. Lee J, Kim M, Kim JH, Lee YR, Kim S, Kim Y. A cheaper, faster way to resolve chronic cough. *J Fam Pract*. 2007;56(8):641-646.
16. Levine BM. Systematic evaluation and treatment of chronic cough in a community setting. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):336-342. doi: 10.2500/aap.2008.29.3122
17. Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K. The importance of basidiomycetous fungi cultured from the sputum of chronic idiopathic cough: a study to determine the existence of recognizable clinical patterns to distinguish CIC from non-CIC. *Respir Med*. 2009;103(10):1492-1497. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.016
18. Ribeiro M, De Castro Pereira CA, Nery LE, Beppu OS, Silva CO. A prospective longitudinal study of clinical characteristics, laboratory findings, diagnostic spectrum and outcomes of specific therapy in adult patients with chronic cough in a general respiratory clinic. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):799-805. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00876.x
19. Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, Domeracka-Kołodziej A, Domagała-Kulawik J, Krenke R, et al. Causes of Chronic Cough in Non-smoking Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2015;873:25-33. doi: 10.1007/5584_2015_153
20. Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, Domeracka-Kołodziej A, Domagała-Kulawik J, Krenke R, et al. Chronic cough - assessment of treatment efficacy based on two questionnaires. *Arch Med Sci*. 2014;10(5):962-969. doi: 10.5114/aoms.2014.40642
21. Deng HY, Luo W, Zhang M, Xie JX, Fang ZY, Lai KF. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J*. 2016;10(5):622-630. doi: 10.1111/crj.12270
22. Parker SM, Smith JA, Birring SS, Chamberlain-Mitchell S, Gruffydd-Jones K, Haines J, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults. *Thorax*. 2023;78(Suppl 6):s3-s19. doi: 10.1136/thorax-2023-220592

23. McGarvey LP. Cough. 6: Which investigations are most useful in the diagnosis of chronic cough? *Thorax*. 2004;59(4):342-346. doi: 10.1136/thx.2004.021832
24. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 1999;116(2):279-284. doi: 10.1378/chest.116.2.279
25. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):878-882. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9909064
26. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):701-709. doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.037
27. Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, Saarelainen P, Helenius IJ, Haahtela T. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J*. 2000;16(5):824-830. doi: 10.1183/09031936.00.16582400
28. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(1):CD004823. doi: 10.1002/14651858.CD004823.pub4
29. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, Madanick RD, Buckmire R, Couch M, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(2):225-324. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x
30. Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology*. 2011;16(7):1150-1156. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02014.x
31. Morice A, Millqvist E, Belvisi M, Bieksiene K, Birring S, Chung K, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1132-1148. doi: 10.1183/09031936.00218613