

Journal Pre-proof

Utilidad Clínica De La Determinación De Pepsina En Saliva En Pacientes Con Tos Crónica Asociada A Refujo

María Luisa Nieto Cabrera Juan José Soler-Cataluña Clara Rodrigo Nieto Begoña Capella Soriano Fernando Sánchez-Toril María José Lorenzo Dus



PII: S2659-6636(19)30020-7
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.opresp.2019.12.001>
Reference: OPRESP 11
To appear in: *Open Respiratory Archives*
Received Date: 19 August 2019
Accepted Date: 6 December 2019

Please cite this article as: Cabrera MLN, Soler-Cataluña JJ, Nieto CR, Soriano BC, Sánchez-Toril F, Dus MJL, Utilidad Clínica De La Determinación De Pepsina En Saliva En Pacientes Con Tos Crónica Asociada A Refujo, *Open Respiratory Archives* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2019.12.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2019 Published by Elsevier.

OPRESP-D-19-00018

**UTILIDAD CLINICA DE LA DETERMINACION DE PEPSINA EN SALIVA EN
PACIENTES CON TOS CRONICA ASOCIADA A REFUJO**

María Luisa Nieto Cabrera^{1*}, Juan José Soler-Cataluña^{1,2}, Clara Rodrigo Nieto³, Begoña Capella Soriano⁴, Fernando Sánchez-Toril¹, María José Lorenzo Dus¹

¹Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria (Valencia)

²CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). España

³Farmaceutica. Valencia.

⁴Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria (Valencia)

*Correo electrónico: manica61@gmail.com

Introducción: La tos crónica (TC) asociada a reflujo es muy frecuente en la práctica clínica, pero su diagnóstico no siempre es sencillo. La determinación de pepsina en saliva es un método novedoso, sencillo y no invasivo para el estudio de reflujo.

Objetivo: Analizar rentabilidad diagnóstica de la determinación de pepsina en saliva en paciente con TC.

Método: Estudio prospectivo sobre una cohorte consecutiva de pacientes con TC. Los pacientes se diagnostican de tos asociada a reflujo según tres criterios: 1) presencia de síntomas típicos de reflujo gastroesofágico (RGE), 2) *Reflux Symptom Index (RSI)*>13, *Reflux Findings Score (RFS)* ≥5 y 3) tránsito gastroesofágico, endoscopia digestiva y/o pHmetría-impedanciometría positiva. A todos los pacientes, se les realizaron dos determinaciones de pepsina en saliva, mediante la aplicación del Peptest®

Resultados: Se incluyeron 99 pacientes, de los cuales, 64 (64,6%) fueron diagnosticados de TC asociada a reflujo, 9 (14,1%) como única causa y 55 (85,9%) asociada a otros diagnósticos. Cincuenta y seis tenían un *peptest* positivo, con una sensibilidad de la prueba del 87,5%,

especificidad del 65,7%, y los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) del 82 % y 74 %, respectivamente. En pacientes sin síntomas digestivos, el VPP de la pepsina fue del 64% y el VPN del 88%.

Conclusiones: El reflujo es una causa importante de tos crónica y generalmente forma parte de una etiología multifactorial. La determinación de pepsina en saliva tiene una alta sensibilidad para reflujo, aunque con baja especificidad que a día de hoy limita su uso sistemático.

Palabras clave: Tos crónica, Reflujo asociado a tos crónica, Pepsina

CLINICAL UTILITY OF PEPSIN IN SALIVA IN PATIENTS WITH CHRONIC COUGH ASSOCIATED WITH REFLUX

Introduction: Chronic cough (CC) associated with reflux is very common in clinical practice, but it is not always easy to diagnose. The determination of pepsin in saliva is a novel, simple and non-invasive method for the study of reflux.

Objective: To analyze the diagnostic yield of the determination of pepsin in saliva in a patient with CC.

Method: This was a prospective study conducted in a consecutive cohort of patients with CC. Patients were diagnosed with cough associated with reflux according to three criteria: 1) Presence of typical symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), 2) Reflux Symptom Index (RSI) > 13, Reflux Findings Score (RFS) ≥ 5 and 3) gastroesophageal transit, gastrointestinal endoscopy, and/or positive impedance pH monitoring. All patients underwent two determinations of pepsin in saliva, using the Peptest[®].

Results: We included 99 patients, of which 64 (64.6%) were diagnosed with CC associated with reflux, 9 (14.1%) as the sole cause and 85.9% (55) associated with other diagnoses. Fifty-six had a positive Peptest[®], with a sensitivity of 87.5%, specificity of 65.7%, and positive (PPV)

and negative (NPV) predictive values of 82% and 74%, respectively. In patients without digestive symptoms, the PPV of pepsin was 64% and the NPV was 88% .

Conclusions: Reflux is an important cause of chronic cough and usually forms part of a multifactorial etiology. The determination of pepsin in saliva has a high sensitivity for reflux, but a low specificity that currently limits its routine use.

Keywords: chronic cough; reflux associated with chronic cough; pepsin

INTRODUCCIÓN

La tos crónica¹ (TC) constituye una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica. Entre el 9 y el 33% de la población general presenta TC²⁻⁴, generando alta demanda asistencial, elevado coste económico y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)⁵. Pese a ello, los mecanismos etiopatogénicos implicados en su génesis no están totalmente establecidos y el proceso diagnóstico es complejo. Se ha sugerido que el reflujo, podría ser una de las causas más importantes de TC⁶, ya fuese inicial, favorecedora o agravante, especialmente en pacientes con TC no explicada y/o refractaria al tratamiento. Dentro del concepto de reflujo se incluye tanto el reflujo gastroesofágico (RGE), como aquel reflujo que llega hasta laringofaringe y que denominamos reflujo laringofaríngeo (RLF). Más allá de la importancia del lugar donde el reflujo ejerce su acción para provocar tos, también es importante su composición. El reflujo puede ser de naturaleza líquida o gaseosa y en su composición se incluyen ácidos, bilis y pepsina. El efecto patogénico sobre la vía aérea no sólo es debido al componente ácido⁷, sino que el no ácido y dentro de éste, la pepsina, constituye también un agente muy lesivo causante de lesión laríngea⁸, siendo su efecto sobre el epitelio de la vía aérea (VA) diferente al provocado en la mucosa esofágica.

La pepsina es una enzima proteolítica producida en el estómago como pepsinógeno y activada en el ambiente ácido del mismo. Una vez que refluye a faringolaringe, puede permanecer en la

mucosa de la vía aérea, aun en ambiente no ácido y activarse cuando esa mucosa sea expuesta nuevamente a episodios de reflujo⁹. La pepsina por si misma podría causar daño tisular incluso en ausencia de ambiente ácido¹⁰, de manera que las células epiteliales laríngeas captan la pepsina mediante endocitosis incluso cuando ha sido inactivada por un pH elevado, por lo cual se plantea que los componentes no ácidos del reflujo (pepsina, ácidos biliares...) puedan tener un papel patogénico importante en la génesis de la tos. Este efecto lesivo de la pepsina fue descrito en el 95% de las biopsias de laringe en pacientes con RLF⁸.

El diagnóstico de reflujo, como causa de TC no resulta sencillo. Clásicamente la pHmetría esofágica de 24 horas constituía el patrón oro, pero su coste y escasa disponibilidad en algunos centros llevó a la necesidad de realizar ensayos terapéuticos con inhibidores de bomba de protones (IBP) para valorar de forma empírica la disminución o mejoría de síntomas¹¹. Sin embargo, la respuesta clínica al tratamiento con IBP en los pacientes con TC relacionada con reflujo no siempre es satisfactoria¹²⁻¹³. El binomio pHmetría-impedanciometría supuso un importante avance que permitió el diagnóstico de todo reflujo, ácido, débilmente ácido, no ácido y gaseoso. El uso combinado de ambas técnicas resulta de gran utilidad, pero constituyen procedimientos invasivos, costosos y no disponibles en un gran número de centros. La presencia de reflujo en la vía aérea también se ha evaluado a través del valor diagnóstico de los síntomas sugestivos de RLF o la utilidad de las técnicas endoscópicas. La presencia de síntomas laríngeos, llevó a Belasky¹⁴ a desarrollar un cuestionario sobre los síntomas experimentados en el último mes, el índice de síntomas de reflujo (RSI, del inglés *Reflux Symptom Index*), así como una escala de hallazgos endoscópicos laríngeos (RFS, del inglés *Reflux Findings Score*) que incluye la valoración mediante 8 ítems que evalúan la presencia de edema en diferentes localizaciones laríngeas y otros aspectos inflamatorios¹⁵. Los hallazgos endoscópicos laríngeos no son específicos de reflujo y pueden ser descritos en la inflamación laríngea provocada por

otros estímulos¹¹. Sin embargo, su valoración conjunta con el RSI puede incrementar la especificidad y la rentabilidad diagnóstica, de manera que algunos autores, describen que la aplicación de ambas escalas, con un RSI>15 tendría una probabilidad del 90% de tener RLF¹⁶. A pesar de estos avances, el diagnóstico de TC es de gran complejidad, por lo que se necesitan nuevas herramientas que faciliten el proceso.

La determinación de pepsina en muestras digestivas y/o respiratorias es una técnica novedosa para identificar reflujo¹⁷⁻¹⁹. Birtic et al²⁰, han mostrado que la cantidad de pepsina en saliva de pacientes con RLF es más alta que en los pacientes sin reflujo. Otros autores, han documentado la desaparición de pepsina en muestras de la vía aérea de pacientes con RLF en los que se ha realizado cirugía antirreflujo²¹. La utilidad de la pepsina en pacientes con TC ha sido poco estudiada. El objetivo principal de nuestro estudio ha sido analizar el valor diagnóstico de la determinación de pepsina en saliva en pacientes con TC.

MÉTODO

Población estudiada:

Se realizó un estudio prospectivo sobre una cohorte consecutiva de pacientes con diagnóstico de TC, atendidos en una consulta monográfica específica. Se definió TC como aquella que persiste al menos 8 semanas, con radiografía de tórax normal. Incluimos en el estudio pacientes con TC y edad > 18 años. Todos los casos que no firmaron el consentimiento informado y aquellos que presentaron imposibilidad para la realización de exploraciones diagnósticas y/o seguimiento posterior fueron excluidos del estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Algoritmo diagnóstico de TC

A todos los casos incluidos se les aplicó un algoritmo secuencial diagnóstico, tomando como base la Normativa de TC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

(SEPAR)¹. La valoración inicial recogía datos laborales, exposición a tóxicos, hábito tabáquico, tratamientos previos y actuales, antecedente de enfermedades sistémicas, digestivas y respiratorias. Se evaluaron las características de la tos, los síntomas asociados (respiratorios y digestivos) y se administró el Leicester Cough Questionnaire (LCQ)²². En todos los casos se realizó analítica general, con determinación de eosinofilia periférica, espirometría basal con prueba broncodilatadora, de acuerdo con los criterios SEPAR²³ y se determinó la fracción espiratoria de óxido nítrico exhalado (FeNO)²⁴. En visitas sucesivas, y dependiendo de si el diagnóstico se hubiese completado y/o no se produjese la resolución de la tos, se realizaron distintas pruebas (broncoprovocación inespecífica con metacolina, prick-test, IgE específica, tomografía computarizada de senos paranasales, pHmetría-impedanciometría, tomografía computarizada pulmonar de alta resolución, fibrobroncoscopia, estudio del sueño mediante poligrafía respiratoria y/o valoración psiquiátrica), de acuerdo a las diferentes normativas para cada uno de los procedimientos.

Consideramos TC refractaria, la persistencia de tos tras el tratamiento establecido para cada una de las causas diagnosticadas y una vez completado el algoritmo. El diagnóstico en un paciente de más de una causa productora de tos fue considerado como TC de origen multifactorial. Se consideró TC de origen no explicado cuando no se evidenció la causa de tos, tras completar el algoritmo diagnóstico.

TC asociada a reflujo

Para evaluar la existencia y características del reflujo (tanto RGE como RLF), se preguntó por síntomas típicos de RGE (pirosis y/o regurgitación)¹¹, se determinó el RSI y se realizó una exploración endoscópica faringolaríngea con determinación del RFS, en todos los pacientes. En aquellos casos con TC de causa no aclarada y/o refractaria se realizó endoscopia digestiva y/o pHmetría-impedanciometría. El diagnóstico de TC asociada a reflujo se estableció al

cumplir uno de los siguientes criterios: 1) presencia de síntomas típicos de RGE y resolución de la tos tras el tratamiento, 2) $RSI > 13$, $RFS \geq 5$ y 3) tránsito gastroesofágico, endoscopia digestiva y/o pHmetría-impedanciometría positivo.

Se realizaron dos determinaciones de pepsina en saliva, una obtenida 1 h tras la comida y otra 1 h tras la cena, en todos los pacientes. La determinación de pepsina se llevó a cabo mediante la aplicación del Peptest[®] 25 (material suplementario 1). La prueba se consideró positiva cuando en ambas determinaciones fue visible la línea que aparece a concentraciones de 16 ng/ml que es el punto de corte previamente establecido por el proveedor.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Para comparar proporciones utilizamos la prueba del Ji-cuadrado. Para comparar medias, se evaluó la distribución normal de las variables, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la t-Student para variables paramétricas y la U de Mann-Whitney para las no paramétricas. Para evaluar la rentabilidad diagnóstica de la pepsina en saliva se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba en relación con los criterios diagnósticos de reflujo. El cálculo del tamaño muestral se estimó considerando la casuística de la TC en nuestro servicio. Al ser un estudio consecutivo, se preveía incluir a todos los pacientes con TC atendidos de forma consecutiva en nuestro centro durante el período de un año. En nuestras consultas se atiende cerca de 2800 primeras visitas anuales, de las que aproximadamente el 4-5% son TC. Calculando unas pérdidas del 10%, se estima incluir 102 pacientes.

RESULTADOS

Evaluamos 114 pacientes, de los cuáles 15 fueron excluidos (3 por presentar alteraciones en la radiografía de tórax; 7 por tener una tos de menos de 8 semanas y 5 por no completar las visitas médicas y exploraciones diagnósticas solicitadas). Finalmente fueron incluidos 99 pacientes

(75 mujeres (75,8%), edad media 57 ± 11 años). La tabla 1 muestra las características basales de estos pacientes.

La figura 1 muestra los grupos diagnósticos alcanzados tras aplicar el algoritmo de TC. Setenta y dos pacientes (72,7%) tenían TC multifactorial. Del total de casos, 64 (64,6%) fueron diagnosticados de TC asociada a reflujo, 9 (14,1%) como única causa y 55 (85,9%) asociada a otros diagnósticos. Treinta y dos (50% de las TC asociada a reflujo) presentaban Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), 11 (34,3%) de ellos SAHS grave; 18 (28,1%) asma, 13 (20,3%) bronquiectasias, 6 (9,4%) procesos rinosinusales; y en menor frecuencia otros procesos (alteraciones neurológicas, aspiración, exposición a tóxicos, ...).

Todos los pacientes con TC por reflujo cumplían al menos 1 de los criterios establecidos, 20 (31,2%) cumplían dos criterios y 4 (6,3%) pacientes los cumplían todos. Treinta y nueve casos (39,3%) del total de la muestra presentaban síntomas digestivos. El segundo criterio ($RSI > 13 + RFS \geq 5$ con respuesta positiva al tratamiento) lo cumplían 18 (28,1%), mientras que 35 (54,7%) casos tenían alguna exploración diagnóstica (pHmetría-impedanciometría, endoscopia y/o tránsito esófago-gastro-duodenal) positiva para reflujo.

La tabla 2 muestra la valoración de los diferentes criterios diagnósticos entre los pacientes con o sin reflujo. El RSI fue positivo en el 82,8 % de los pacientes con diagnóstico de TC por reflujo, y la determinación del RFS fue positiva ($RFS \geq 5$) en 20 (31,8%) pacientes, con una puntuación media del RFS $2,7\pm 2,4$ frente a $1,4\pm 2,4$ de los casos sin reflujo ($p < 0,001$). Los hallazgos endoscópicos más frecuentemente visualizados fueron el eritema de aritenoides (29,3%), edema de cuerdas vocales (20,2%), y la hipertrofia de la comisura posterior (16,2%).

Del total de pacientes diagnosticados de TC asociada a reflujo, cincuenta y seis tenían un *peptest* positivo, lo que supone una sensibilidad de la prueba del 87,5%. La especificidad fue del 65,7%, y los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) del 82 % y 74 %, respectivamente.

En pacientes sin síntomas digestivos, el VPP de la pepsina fue del 64% y el VPN del 88%. La tabla 3 recoge resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del *peptest* en diferentes circunstancias.

A pesar de recibir tratamiento específico para el reflujo, 4 (6,2%) casos de los 64 pacientes con TC por reflujo, persistían con tos. Todos ellos tenían una exploración diagnóstica positiva (pHmetría-impedanciometría, endoscopia y/o TEGD).

DISCUSION

Nuestro estudio pone de manifiesto que la TC asociada a reflujo es muy prevalente. Hasta un 64,6 % de los casos estudiados cumplían criterios de reflujo, bien como única causa o asociado a otras entidades (TC multifactorial). En este contexto, la determinación de pepsina en saliva podría ser de ayuda diagnóstica, ya que la sensibilidad de la prueba fue del 87,5%. Sin embargo, la especificidad sólo alcanzó el 65,7%, lo que limita su empleo. Cerca del 40% de los casos asociaron síntomas típicos de RGE. En el resto, la pepsina demostró tener un VPN elevado del 88%, por lo que podría ser de utilidad en estos casos para excluir el diagnóstico de reflujo.

Otras series describen cifras de sensibilidad similares (88%) a nuestro estudio, aunque con especificidad más elevada (87%)¹⁷. Sin embargo, el diseño de estos trabajos es diferente por cuanto no incluyen específicamente pacientes con TC y los grupos estudiados no son homogéneos²⁶⁻³⁰. En pacientes con TC, la rentabilidad diagnóstica de la pepsina ha sido muy poco estudiada. Spyridoulas et al³¹, encontraron una sensibilidad del 78% y una especificidad del 53% similar a nuestro estudio. Sin embargo, en esta serie se incluyeron 78 pacientes, de los cuales únicamente 10 presentaban TC. Desafortunadamente la rentabilidad diagnóstica específica de este reducido subgrupo de pacientes no se estableció. Strugala et al³² compararon la concentración de pepsina en esputo en tres grupos de pacientes: con TC, voluntarios sanos asintomáticos y un grupo de casos con síntomas de reflujo típico sin tos. Los pacientes con TC

mostraron similar concentración de pepsina que los casos con síntomas típicos de reflujo y superior a los voluntarios sanos.

Uno de los aspectos más importantes para establecer la rentabilidad diagnóstica de una prueba radica en la elección del punto de corte. Se han descrito muestras positivas de pepsina en saliva de pacientes sanos¹⁹. Dettmar et al.²⁸, empleando un punto de corte como el nuestro (16 ng/mL) encontraron valores de especificidad similares. Sin embargo, Xing du et al.²⁹ empleando un punto de corte de 76 ng/mL describieron una sensibilidad 73% y una especificidad de 88,3% en pacientes con reflujo sintomático confirmado por pHmetría-impedanciometría. Desafortunadamente nuestro estudio fue cualitativo (ausencia o presencia de peptest positivo), por lo que no pudimos precisar el umbral con mejor rentabilidad diagnóstica, especialmente en un contexto como el nuestro con elevada TC de origen multifactorial. Otro de los aspectos que puede afectar a la sensibilidad y especificidad de la prueba es la enorme variabilidad entre estudios a la hora de especificar el número de muestras y el momento de tomarlas³³. En nuestro caso, de acuerdo las indicaciones de uso del producto y dado que el reflujo y las concentraciones de pepsina pueden variar a lo largo del día, procesamos dos muestras de cada paciente en diferentes momentos del día, estableciendo la positividad de la prueba cuando las dos muestras fueron positivas. Finalmente, la ausencia de un patrón oro definitivo para establecer el diagnóstico de reflujo también pudo condicionar los resultados. Para minimizar este aspecto se estableció el diagnóstico de tos asociada a reflujo siempre que se produjese alguna de las tres siguientes circunstancias: 1) síntomas típicos de RGE y respuesta positiva a tratamiento; 2) RSI>13 con RFS≥5 y 3) tránsito gastroesofágico, endoscopia digestiva y/o pHmetría-impedanciometría positivo para reflujo.

A día de hoy no hay uniformidad entre las diferentes guías y consensos sobre como diagnosticar TC asociada a reflujo y eso explica que la prevalencia de esta alteración varíe entre el 2-86%, según series³⁴. Parece claro que la presencia de síntomas de pirosis y regurgitación en un paciente con tos, establece la posibilidad de TC por reflujo y es indicación de tratamiento con IBP³⁵, sin embargo, cuando el reflujo se manifiesta únicamente con síntomas extradigestivos (en nuestro caso la tos crónica), se requieren diferentes exploraciones diagnosticas que en ocasiones son invasivas, caras y/o de difícil disponibilidad. Es por ello que nos vemos obligados a utilizar exploraciones que estén al alcance de la practica medica habitual.

En nuestra serie, hasta un 40% de los pacientes tenían síntomas típicos de RGE. Todos ellos mejoraron tras tratamiento. El 87% tenían una prueba de peptest positiva, pero con una especificidad del 43%.

Entre los casos sin clínica típica de RGE, el peptest ofreció un VPN del 88%, por lo que podría tener utilidad como prueba de exclusión. Sin embargo, Kim et al.³⁶ no hallan diferencias entre pacientes con/sin síntomas típicos de RGE, y Yadlapati et al³⁰ observaron que la concentración de pepsina no correlacionaba con la exposición media al acido, cuestionando también la relación entre síntomas de RLF y reflujo ácido.

El 28,1% de los pacientes con TC asociada a reflujo cumplieron el segundo criterio diagnóstico (RSI>13 y RFS \geq 5). Se ha cuestionado el valor del RSI en el diagnóstico de la TC asociada a reflujo porque los síntomas no son específicos y también pueden ser vistos en otras patologías causantes de tos³⁷. En nuestra serie, del total de pacientes con reflujo, el 82,8% tenía un RSI>13. No obstante, la especificidad de la prueba es baja, puesto que también se observó RSI positivo en pacientes con causas diversas de TC y buena respuesta a un tratamiento sin medidas antireflujo (34,2%). En cuanto a la valoración laringoscópica y los hallazgos descritos mediante la determinación del RFS³⁸⁻³⁹ tampoco son específicos y pueden estar presentes en la

inflamación laríngea provocada por otros estímulos. La valoración conjunta de RFS con RSI, puede incrementar la rentabilidad diagnóstica¹⁶. En nuestra serie fue más bien escaso el porcentaje de pacientes con TC asociada a reflujo que presentó un RFS positivo (algo más del 28%) pero con una alta especificidad (94%) para una puntuación de $RFS \geq 5$. Entre los pacientes con reflujo, de acuerdo con este segundo criterio, el peptest fue positivo en un 88,9 % de casos. Finalmente, del total de pacientes con TC asociada a reflujo, el 54,7% (35 pacientes) presentaban una exploración diagnóstica digestiva que confirmaba la existencia de reflujo (Tercer criterio que establecimos para diagnosticar TC asociada a reflujo). En la casi totalidad de ellos (94,3%) la determinación de pepsina fue positiva.

Establecer la relación causal del reflujo en la tos resulta complejo por cuanto que son pacientes en los que frecuentemente se asocian más de una causa susceptible de provocar no solo tos sino incluso alteraciones laríngeas similares a los que podría provocar el reflujo⁴⁰. En nuestra serie, del total de pacientes con TC por reflujo, 55 (85,9%) asociaron otras causas posibles de tos. El papel real que cada una de ellas tiene en la génesis de la tos resulta complicado de analizar en la práctica clínica diaria, en la que la aplicación de diagnósticos secuenciales y el tratamiento subsiguiente de las diferentes causas que se van diagnosticando obliga al tratamiento sumatorio de cada una de ellas. Solo el control de todas las causas evidenciadas lleva a la resolución de la tos en la gran mayoría de los casos. En nuestra serie el tratamiento de todas las causas evidenciadas llevó al control de la tos en el 94% de las ocasiones, quedando un 6% de TC refractaria.

Limitaciones

La principal limitación de nuestro estudio es no disponer de pHmetría-impedanciometría en todos nuestros pacientes. En ausencia de este patrón oro para el diagnóstico de TC asociada a reflujo hemos considerado tres criterios basados en las recomendaciones de diferentes

normativas^{1,11,35} y estudios validados^{14,41} y hemos aplicado un algoritmo diagnóstico secuencial exhaustivo. A pesar de ello, la proporción de pacientes con *Peptest* positivo para los tres criterios empleados fue similar, lo que sugiere que la aproximación diagnóstica puede ser igualmente válida. El hecho de que el estudio se haya realizado en un único centro también es un factor limitante que debe alertar sobre la extrapolación de resultados.

CONCLUSIONES

De nuestros resultados se deduce que el reflujo es una causa importante de TC y que generalmente forma parte de una etiología multifactorial, factor favorecedor o desencadenante. La determinación de pepsina en saliva tiene una alta sensibilidad para reflujo, aunque con una baja especificidad que limita su uso sistemático. Creemos necesarios nuevos estudios con cuantificación de pepsina en saliva y comparativos con la pHmetría e impedanciometría para analizar el verdadero papel de esta prueba en el diagnóstico de la TC.

FINANCIACIÓN

Beca de la Fundación de Neumología de la Comunidad Valenciana a la Dra. MARÍA LUISA NIETO CABRERA, provista de DNI 76.233.884-Q, en calidad de investigadora principal, cuyo proyecto de investigación coordinado, tema libre, se titulaba: “Importancia diagnóstica del reflujo en pacientes con tos crónica (TC) refractaria, TC no explicada, y TC de origen multifactorial. Utilidad combinada de la valoración clínica, endoscópica y de la determinación de pepsina en saliva”.

CONFLICTO DE INTERESES

María Luisa Nieto Cabrera ha recibido honorarios como ponente de Boehringer Ingelheim, Ferrer, Novartis, Rovi, GSK y TEVA

Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bial, Ferrer, Laboratorio Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi y TEVA;

honorarios de consultoría de AirLiquide, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Mundipharma, y Novartis y y ayudas para la investigación de GlaxoSmithKline y Boehringer Ingelheim.

Clara Rodrigo Nieto no declara conflicto de interés

Begoña Capella Soriano no declara conflicto de interés

Fernando Jose Sanchez-Toril Lopez ha recibido honorarios como ponente de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bial, Ferrer, GSK, Laboratorio Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis y TEVA y honorarios de consultoría de AstraZeneca y TEVA

María José Lorenzo Dus no declara conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco A, de Diego A, Domingo C et al. Normativa SEPAR. Tos crónica. Arch Bronconeumol 2015; 51:579-89.
2. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. Respir Med 1992; 86:143-9.
3. Morice AH, Kastelik JA. Cough: Chronic cough in adults. Thorax 2003; 58: 901-7.
4. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008; 371:1364-74.
5. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med 1998; 158:1657-61.
6. Irwin RS. *Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129 (suppl 1).*
7. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre

- study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398–1402.
8. Vaezi MF. Therapy insight: gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2: 595–603.
 9. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: Implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 2007;117:1036-9.
 10. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004;114: 2129-34.
 11. Katz P, Gerson L, Marcelo F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (3): 308 – 328.
 12. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 633–638.
 13. 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: 1150–1156.
 14. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002 Jun; 16(2): 274-7.
 15. Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(3): 278-82.

16. Koufman JA. Perspective on Laryngopharyngeal Reflux. In: Branski R, Sulica L. Eds. Silence to Omnipresence. Classics in Voice and Laryngology. Plural Publishing, San Diego; 2009, p.179-266.
17. Samuels TL, Johnston NN. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119: 203-8.
18. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD?. *Gut* 2015; 64 (3): 361-2.
19. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2015; 64: 373-380.
20. Birtic D, Vceva A, Kotromanovic Z and col. Significance of the pepsin from the saliva in the diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Coll. Antropol.* 2012; 36 Suppl. 2: 83-86.
21. Wassenaar E, Johnston N, Merati A, Montenovo M, Petersen R, Tatum R et al. Pepsin detection in patients with laryngopharyngeal reflux before and after fundoplication. *Surg Endosc.* 2011; 25 (12): 3870-6.
22. Muñoz G, Buxo M, Gracia J et al. Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2016; 13 (2): 128-36.
23. García-Río F, Calle M, Burgos F et al. Espirometria Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 369-412.
24. Almonacid C y Macian V. Inflamometría en asma y como medir la inflamación bronquial. In: Manual SEPAR de procedimientos 31. Madrid: Ed. SEPAR; 2015.
25. Diagnosing reflux. <https://www.peptest.co.uk/>

26. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2012; 122(6): 1312-6.
27. Ocak E, Kubat G, Yorulmaz I. Immunoserologic Pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for Laryngopharyngeal reflux. *Balkan Med J* 2015; 32: 46-50
28. Dettmar P, Wang Q, Hodgson R, et al. *Chronic pharyngitis* and the association with pepsin detection and reflux disease. *Ann Esophagus* 2018;1:17.
29. Du X, Wang F, Hu Z et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastroesophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterology* 2017; 17: 107.
30. Yadlapati R, Adkins C, Jaiyeola DM et al. Abilities of oropharyngeal Ph test and salivary pepsin analysis to discriminate between asymptomatic volunteers and subjects with symptoms of laryngeal irritation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 535-542.
31. Spyridoulas A, Lillie S, Vyas A, Fowler S.J. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: symptoms, signs or salivary pepsin? *Respiratory Medicine* (2015); 109: 963-969.
32. Strugala V, Woodcock AD, Dettmar P. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *European Respiratory Journal* 2016; 47: 339-341.
33. Na SY, Kwon OE, Lee YC, Eun YG. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2016; 126(12): 2770-2773.
34. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to Gastroesophageal Reflux in Adults: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 Dec;150(6):1341-1360.

35. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent K, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1900–1920.
36. Kim TH, Lee KJ, Yeo M et al. Pepsin detection in the sputum/saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with clinically suspected atypical gastroesophageal reflux disease symptoms. *Digestion* 2008; 77: 201-2016.
37. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. New developments in extraesophageal reflux disease. *Gastroenterology-hepatology*. 2012 sep; 8 (9): 590-9.
38. Dymek A, Dymek L, Starczewska-Dymek L, et al. Laryngopharyngeal Reflux (LPR) in Patients with Persistent Hoarseness. *Otolaryngol Pol*. 2012 Jan-Feb; 66(1):33-8.
39. Sobreira Nunes H, Pinto J A, Zavanela A R et al. Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016; 20:218–221.
40. Michael F. Vaezi . Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *MedGenMed*. 2005; 7(4): 25.
41. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-7.