

# Tos como equivalente asmático. Características clínicas y funcionales. Estudio de 63 casos

C. Orejas García, T. Pascual Pascual, A. Alzueta Álvarez, T. Bazús González, J. Martínez González del Río<sup>a</sup> y C. Escudero Bueno<sup>a</sup>

Sección de Neumología. Hospital de Cabueñes. Gijón. <sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Covadonga. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Los objetivos de este estudio han sido: *a*) estudiar las características de los pacientes que acuden a nuestra consulta externa por presentar tos crónica como único síntoma y son diagnosticados de asma bronquial, y *b*) evaluar su hiperrespuesta bronquial en relación a la de los pacientes con asma y espirometría normal.

Durante 3 años estudiamos a 193 pacientes consecutivos con tos crónica como único síntoma según el protocolo de estudio que se especifica en el apartado "Pacientes y métodos". De éstos 63 fueron diagnosticados de asma bronquial. Se consideró que la hiperrespuesta bronquial era la causa de la tos según la obstrucción bronquial reversible o si el test de metacolina era positivo, junto con respuesta de la tos a la terapia específica antiastmática.

De los 63 pacientes estudiados, en 46 (73%) la tos era no productiva, 28 sujetos (44%) referían predominio nocturno de la misma y en 14 (22%) ésta había comenzado coincidiendo con síntomas de infección respiratoria de las vías altas. Solamente cuatro (6%) del total de sujetos presentaban sibilancias en la auscultación pulmonar. El diagnóstico fue hecho por obstrucción reversible en 11 (17%) y por el test de metacolina en 52 (83%). La concentración de metacolina que produce un descenso en el FEV<sub>1</sub> del 20% (PC20) media fue superior en los pacientes diagnosticados de tos como equivalente asmático (PC20 = 10,45 ± 2,48 mg/ml) que en los sujetos con asma bronquial clásico (PC 20 = 6,57 ± 2,14 mg/ml).

La tos persistente ocasionada por asma, habitualmente no productiva, cursa con poca o nula sintomatología acompañante, a diferencia del asma clásico. La realización del test de metacolina es de una elevada rentabilidad diagnóstica en estos casos.

**Palabras clave:** *Tos crónica. Hiperreactividad bronquial y tos. Tos como equivalente asmático.*

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 232-236)

## Introducción

Aunque el asma bronquial ha sido descrita clásicamente con la tríada disnea, sibilancias y tos, esta última

Cough variant asthma. Clinical and functional features in 63 cases

To study the characteristics of our outpatient clinic patients presenting with chronic cough as the sole symptom of bronchial asthma, and to evaluate the bronchial hyperreactivity of such patients in comparison with that of classic asthmatic patients with normal spirometry.

For 3 years we studied 193 consecutive patients with chronic cough as the sole symptom, using the study protocol specified in the section on patients and methods. Sixty-three patients were diagnosed of bronchial asthma. Bronchial hyperreactivity was considered to be the cause of coughing based on reversibility testing or a positive methacholine test, along with response to specific antiasthmatic therapy.

Forty-six (73%) of the 63 patients had unproductive cough and 28 (44%) coughed mainly at night. In 14 (22%) symptoms began with an upper respiratory tract infection. Wheezing could be heard in only 4 (6%). Diagnosis was based on reversibility in 11 (17%) and methacholine testing in 52 (83%). Mean PC20 was higher in patients diagnosed of variant cough.

Unlike classic asthma, persistent and usually unproductive cough caused by asthma has few or no accompanying symptoms. The diagnostic yield of methacholine testing is high in such patients.

**Key words:** *Chronic cough. Bronchial hyperreactivity and cough. Cough variant asthma.*

puede preceder a los otros síntomas o ser la única manifestación de la misma<sup>1</sup>. Ya en 1972 Glauser<sup>2</sup> estudió un grupo de pacientes asmáticos en los que el principal síntoma fue la tos; 3 años más tarde Mc Fadden<sup>3</sup> describió 7 pacientes adultos asmáticos que tenían tos como único síntoma. En 1979, Corrao et al<sup>4</sup> publicaron un estudio basado en 6 pacientes con tos crónica como queja principal y espirometrías basales normales, pero con hi-

Correspondencia: Dra. A. Orejas García.  
Camino de los Carbayos, 19.  
33429 Urbanización La Fresneda. Siero. Asturias.

Recibido: 22-4-97; aceptado para su publicación: 30-12-97.

perrespuesta bronquial a la metacolina; ninguno de ellos se quejaba de disnea o sibilancias y todos quedaban asintomáticos tras instaurarse la terapia con broncodilatadores. Desde entonces, numerosas publicaciones en niños<sup>5-11</sup> y adultos<sup>12-14</sup> han hecho que la tos como equivalente asmático, también llamada "asma oculta"<sup>17</sup> sea aceptada como una entidad clínica. Nos hemos planteado este estudio con los siguientes objetivos: *a*) conocer las características clínicas y funcionales de los pacientes que acuden a nuestra consulta externa de neumología por tos crónica como único síntoma y son diagnosticados de asma bronquial como causa de la misma; y *b*) cuantificar su hiperrespuesta contrastándola con la de los pacientes con sospecha de asma bronquial con clínica típica (disnea y/o sibilancias) y espirometría normal en el momento de la consulta.

### Pacientes y métodos

Entre enero de 1993 y diciembre de 1995 se estudiaron en nuestra consulta externa de neumología 193 pacientes adultos consecutivos, no seleccionados, que acudieron a la misma por presentar tos crónica como único síntoma. En 63 (33%), demostramos la presencia de hiperrespuesta bronquial como causa de la tos, siendo diagnosticados de asma bronquial.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Tos persistente de etiología desconocida como único síntoma, de al menos 2 meses de duración.
- Sin hemoptisis asociada.

Como criterios de exclusión establecimos: historia previa de enfermedad respiratoria crónica o diagnóstico establecido de asma bronquial.

El protocolo de estudio fue el siguiente:

1. Historia clínica que analiza: hábito tabáquico, exposición a irritantes ambientales, historia familiar y personal de atopía y/o asma bronquial, presencia o no de síntomas indicativos de goteo posnasal o de infección de vías altas al comienzo de la tos, características y duración de la misma y existencia o no de historia previa de disnea o sibilancias.
2. Exploración física.
3. Radiografía de tórax.
4. Radiografía de senos paranasales.
5. Espirometría basal y tras 300 µg de salbutamol si existe obstrucción.
6. Prueba de provocación bronquial con metacolina si la espirometría era normal.
7. Medición durante 24 horas del pH esofágico si previamente no se había obtenido un diagnóstico.
8. Otras técnicas (TAC torácica y fibrobroncoscopia) ante la ausencia de diagnóstico.

Se consideró que el asma bronquial era la causa de la tos dependiendo de la aparición de: *a*) obstrucción bronquial reversible demostrada por  $FEV_1 < 80\%$  y  $FEV_1/FVC < 70\%$  en condiciones basales, con aumento del  $FEV_1$  de al menos el 15% tras la inhalación de 300 µg de salbutamol, o prueba de provocación bronquial con metacolina positiva cuando la espirometría era normal; *b*) exclusión de otras etiologías, y *c*) respuesta de la tos a la terapia específica antiasmática. Iniciamos el tratamiento con beta-2 agonistas y esteroides inhalados añadiendo corticoides orales durante 2 semanas si previamente no habíamos conseguido la desaparición o una clara mejoría de la tos.

TABLA I  
Diagnósticos finales de los 193 pacientes

Goteo posnasal	86 (45%)
Asma bronquial	63 (33%)
Tos por IECA	8 (4%)
Reflujo gastroesofágico	5 (2,5%)
Bronquiectasias	5 (2,5%)
Tabaquismo	5 (2,5%)
Psicógenas	5 (2,5%)
Miscelánea	4 (2%)
Carcinoma de pulmón	
Tuberculosis pulmonar	
Patrón intersticial	
Tos por bloqueadores beta	
No filiadas	12 (6,5%)

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina. Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

Las espirometrías y el test de metacolina se realizaron según las normas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>15-16</sup>. Utilizamos un espirómetro Vitalograph-S (Vitalograph Ltd., Buckingham, Reino Unido). Una vez finalizada la prueba de provocación con metacolina, si era positiva se administraban 300 µg de salbutamol en aerosol. La concentración de metacolina que produce un descenso en el  $FEV_1$  del 20% (PC20) de estos pacientes con tos como único síntoma y metacolina positiva se comparó con la de 40 sujetos a los que se realizó el test de provocación por sospecha de asma (posteriormente confirmada), por presentar clínica típica de la misma, es decir, disnea y/o sibilancias, pero con espirometría normal. La técnica de hiperrespuesta bronquial realizada en nuestro laboratorio la validamos previamente practicándola en 22 sujetos controles sanos.

Se llevó a cabo como estadística la *t* de Student para diferencias de medias. La significación estadística fue de  $p < 0,05$ .

### Resultados

En la tabla I se exponen los diagnósticos finales de los 193 pacientes.

De los 63 casos diagnosticados de asma bronquial y objeto de este estudio, 45 (71%) eran mujeres y 18 (29%) varones, con una edad media de  $49 \pm 5$  años (mínimo 15 y máximo 79). El diagnóstico de tos como equivalente asmático se hizo por obstrucción reversible en 11 (17%) y por test de provocación con metacolina en 52 (83%). La media de duración de la tos, en el momento de acudir a nuestra consulta, fue de  $24 \pm 12$  meses (mínimo 2 y máximo 240). Sólo 2 pacientes (3%) fumaban en el momento en que se inició la tos persistente. En la anamnesis, 23 (37%) referían historia familiar de asma y/o atopía; de éstos cinco (8%) tenían historia de atopía, seis (9%) de asma y 12 (19%) de ambas (asma más atopía). Dieciocho (29%) referían una historia personal de disnea y/o sibilancias en los años anteriores al comienzo de su tos persistente; de éstos ocho (13%) sólo tenían historia de disnea, siete (11%) de sibilancias y tres (5%) de ambas (disnea más sibilancias). Dieciséis (25%) presentaban historia personal de atopía.

En cuanto a las características de la tos, en 46 pacientes (73%) ésta era no productiva y en 17 (27%) productiva. Veintiocho sujetos (44%) referían predominio nocturno de la tos, en 17 (27%) aumentaba con ejercicio,

TABLA II  
Medias de FEV<sub>1</sub>%, FVC%, FEV<sub>1</sub>/FVC% y PC20  
en los pacientes con asma clásica y con tos  
como equivalente asmático

	FEV <sub>1</sub> %	FVC%	FEV <sub>1</sub> /FVC%	PC20 (mg/ml)
Tos como equivalente asmático	98 ± 4	92 ± 4	81 ± 2	10,45 ± 2,48*
Asma clásica	104 ± 4	99 ± 4	85 ± 2	6,57 ± 2,14

PC20: concentraciones de metacolina que produce un descenso en el FEV<sub>1</sub> del 20%. Las medias de los valores son  $\bar{X} \pm DE$ .

en 12 (19%) con aire frío y en 31 (49%) con irritantes. En 14 pacientes (22%) la tos había comenzado coincidiendo con síntomas de infección respiratoria de vías altas.

Solamente cuatro (6%) del total de sujetos presentaban sibilancias en la auscultación pulmonar; en los 59 (94%) restantes ésta era normal. De los que tenían sibilancias, la espirometría era normal únicamente en uno, que fue diagnosticado por presentar positividad a la prueba de la metacolina (PC20 = 6,53 mg/ml). En los otros tres la espirometría era patológica y el diagnóstico se hizo porque la obstrucción fue reversible. La radiografía de tórax fue normal en todos los sujetos.

Las medias basales de FEV<sub>1</sub>%, FVC% y FEV<sub>1</sub>/FVC% en los paciente con tos como equivalente asmático y asma clásica se detallan en la tabla II. La PC20 media fue de 10,45 ± 2,48 mg/ml en el grupo de 52 pacientes diagnosticados de tos como equivalente asmático y de 6,57 ± 2,14 mg/ml en el grupo de 40 sujetos diagnosticados de asma bronquial por clínica típica de la misma, con disnea y/o sibilancias y test de metacolina positivo ( $p < 0,001$ ). En los sujetos control la PC20 fue > 25 mg/ml en todos, excepto en dos que presentaron PC20 de 0,44 mg/ml y 15,81 mg/ml, respectivamente.

Todos los pacientes fueron tratados con beta-2 adrenérgicos y esteroides inhalados con buena respuesta, excepto 7/63 (11%) que precisaron corticoides orales para el control de la tos.

Una única paciente con exploración funcional compatible (metacolina positiva) no respondió a la terapia específica antiastmática. En esta enferma se realizaron otros estudios (medición 24 horas del pH esofágico, broncoscopia y TAC torácica) sin llegar a un diagnóstico etiológico definitivo y fue definida de tos no filiada.

## Discusión

Podemos establecer dos puntos concretos:

1. La tos como equivalente asmático es una entidad clínica bien definida, como lo avalan numerosos estudios realizados<sup>5-14</sup>. No se conoce bien por qué estos pacientes presentan únicamente tos persistente sin disnea ni sibilancias. Los receptores de la tos pueden ser estimulados de forma independiente, pero también pueden responder a la deformación mecánica de las vías aéreas secundaria a broncoconstricción<sup>17</sup>. Entre enero de 1993 y diciembre de 1995, diagnosticamos de tos como equi-

valente asmático a 63 pacientes que acudieron a nuestra consulta con tos como único síntoma y obstrucción reversible a la vía aérea (11 casos) o bien test de provocación bronquial con metacolina positivo (52 casos). Así mismo, todos ellos respondieron a la terapéutica aplicada.

El 71% de los pacientes eran mujeres, porcentaje similar a otras series<sup>18</sup>. Sólo un 3% eran fumadores, lo cual corrobora la observación hecha por Irwin et al<sup>14</sup>, por cuanto la población fumadora no suele acudir al médico por tos. Estos 2 sujetos dejaron el hábito tabáquico un mes antes de realizar el test de metacolina.

Los pacientes con tos como equivalente asmático típicamente refieren tos no productiva, generalmente de larga evolución, de predominio nocturno y con frecuencia exacerbada por el ejercicio e infecciones del tracto respiratorio superior<sup>1</sup>, así como por irritantes inespecíficos<sup>10,17</sup>. Ocasionalmente, una historia familiar de asma o una historia familiar o personal de atopia apoyan el diagnóstico<sup>17</sup>. En nuestro estudio la tos era no productiva en el 73% de los pacientes, con una duración media de 24 meses, se exacerbaba con el ejercicio en el 27%, con el aire frío en el 19% y en casi la mitad de los casos (49%) lo hacía en relación con irritantes inespecíficos. El 44% referían predominio nocturno y únicamente en el 22% la tos había comenzado con síntomas indicativos de infección del tracto respiratorio superior. Sin embargo, en la revisión de la literatura médica, Jhonson y Osborn<sup>1</sup> encuentran que en el 100% de los casos la tos está desencadenada por infección del tracto respiratorio superior, en el 72% existe predominio nocturno y en el 78 y 44%, respectivamente, está inducida por el ejercicio y el aire frío.

El 36% de los pacientes tenían una historia familiar de asma y/o atopia y el 25% sólo de atopia. En el estudio de Hannaway y Hopper<sup>6</sup>, el 40% de los niños tenían historia familiar de asma o atopia. Menos de una tercera parte —el 29% de los sujetos estudiados por nosotros— habían presentado en algún momento de su vida (anterior al comienzo de su tos crónica) disnea y/o sibilancias (un 13% disnea, un 11% sibilancias y un 5% ambas). El examen físico, la espirometría y la radiografía de tórax suelen ser normales en estos pacientes, por lo que con frecuencia, para confirmar el diagnóstico, es necesario realizar un test de provocación bronquial<sup>5,7,14,17,19,20</sup>.

Al igual que hicieron otros autores<sup>14,21</sup> el diagnóstico fue realizado dependiendo de la espirometría con obstrucción reversible (17%) o test de provocación bronquial con metacolina, PC20 = 10,45 ± 2,48 mg/ml (83%), junto con respuesta de la tos a la terapia específica. Para Irwin et al<sup>22</sup>, el diagnóstico definitivo de la etiología de la tos sólo es posible hacerlo si la terapia específica elimina este síntoma. Otros trabajos también consideran necesaria la respuesta a la terapia para establecer el diagnóstico<sup>13,21</sup>.

La hiperreactividad bronquial es característica, aunque no exclusiva del asma bronquial. También puede darse en otros procesos como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>23</sup>, la rinitis alérgica<sup>24</sup>, la neumonitis por hipersensibilidad<sup>25</sup>, la fibrosis quística<sup>26</sup>, la sar-

coidosis<sup>27</sup>, el síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>28</sup> o la insuficiencia cardíaca<sup>29</sup>. Del mismo modo, se ha demostrado que, siguiendo a infección del tracto respiratorio superior, los sujetos normales desarrollan cambios positivos a la histamina<sup>30</sup>. Esta hiperreactividad bronquial es el resultado del daño epitelial de la mucosa respiratoria y persiste al menos 7 semanas tras la infección<sup>11</sup>. También se ha demostrado que del 10 al 15% de sujetos sanos pueden responder positivamente a los tests de provocación bronquial inespecíficos<sup>31</sup>. En nuestro trabajo, cuando realizamos el test de metacolina, habían transcurrido al menos 2 meses desde que la tos se había iniciado, con lo cual creemos que están eliminadas las hiperreactividades transitorias, secundarias a la infección de las vías respiratorias altas. Tampoco se hizo este test en fumadores, ni en pacientes con rinitis, antes de conseguir la desaparición o la clara mejoría de la misma mediante tratamiento intensivo para este proceso. También quedan excluidos los sujetos sanos que pudiesen realizar un test de provocación bronquial con resultado positivo, ya que el diagnóstico de tos como equivalente asmático sólo fue realizado en pacientes con tos persistente –de al menos 2 meses– y, en cualquier caso, como ya comentamos, sólo hicimos este diagnóstico en los sujetos que respondieron a la terapia específica para el asma.

La hiperrespuesta bronquial, demostrada en la prueba de provocación con metacolina en nuestro grupo de 52 pacientes con tos persistente como único síntoma, fue inferior a la del grupo de sujetos con clínica típica de asma (disnea y/o sibilancias) ( $p < 0,01$ ).

2. La explicación patogénica de la tos persistente como equivalente asmático puede ser diversa. Mc Fadden<sup>3</sup> describe un grupo de asmáticos en los cuales el predominio de la tos fue atribuida a un estrechamiento de las vías aéreas centrales, donde los receptores de la tos son más numerosos. Un segundo grupo de asmáticos con disnea presentaban obstrucción al flujo aéreo en las vías aéreas periféricas. El autor concluye afirmando que la ausencia de tos en el segundo grupo fue secundaria a la escasez de receptores de la tos en las vías aéreas más pequeñas. Sin embargo, en el estudio de Koh et al<sup>32</sup>, el descenso en el MMEF en respuesta a la metacolina fue similar a la del FEV<sub>1</sub> en ambos grupos. Estos hallazgos clínicos indican que hay hiperreactividad bronquial en ambas, vías aéreas centrales y periféricas, tanto en la tos como equivalente asmático como en el asma clásica.

Koh et al<sup>32</sup> realizaron su estudio en niños comparando 32 pacientes con asma clásico, con 12 diagnosticados de tos como equivalente asmático remitidos inicialmente a la consulta por presentar tos crónica de al menos 2 meses como único síntoma. Comprobaron que el porcentaje medio de descenso del FEV<sub>1</sub> al producirse sibilancias por primera vez fue significativamente mayor en el grupo de tos como equivalente asmático que en el grupo del asma clásica. Para estos autores, los resultados indican que el mecanismo para que se manifeste la tos sin sibilancias en los sujetos con tos como equivalente asmático puede ser un aumento del umbral necesario para que las sibilancias se hagan audibles,

precisando para ello un mayor grado de obstrucción de la vía aérea que en el asma clásica. Este hecho induce a pensar que los pacientes con tos como equivalente asmático pueden representar un subgrupo de asmáticos en los cuales la vía aérea es menos propensa a producir sibilancias.

Algunos estudios han sugerido que la tos como equivalente asmático puede ser un precursor del asma clásica<sup>4,6,7</sup> porque una significativa proporción de pacientes desarrollan sibilancias con posterioridad y sintomatología persistente, a veces lo suficientemente grave para requerir tratamiento continuo con broncodilatadores.

Del trabajo realizado pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. La tos persistente ocasionada por asma, habitualmente no productiva, cursa con poca o nula sintomatología acompañante, a diferencia del asma clásica.

2. La realización del test de metacolina es de una elevada rentabilidad diagnóstica en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jhonson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90.
2. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972; 30: 457-459.
3. Mc Fadden ER. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292: 555-559.
4. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-637.
5. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981; 67: 6-12.
6. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982; 247: 206-209.
7. König P. Hidden asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1981; 135: 1.053.
8. Sacha RF, Tremblay NF, Jacobs RL. Chronic cough, sinusitis, and hyperreactive airways in children: and often overlooked association. *Ann Allergy* 1985; 54: 195-198.
9. Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986; 96: 316-323.
10. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children. An update. *Laryngoscope* 1991; 101: 596-605.
11. Spelman R. Two-year up of the management of chronic or recurrent cough in children according to an asthma protocol. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 406-409.
12. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723-728.
13. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 413-417.
14. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
15. Sanchis Aldás J, Casan Clará P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-142.
16. Valencia Rodríguez A, Casan Clará P, Díaz Fernández M, Perpiñá Tordera M, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 353-361.
17. Braman SS, Corrao WM. Cough: differential diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 1987; 8: 177-188.

18. Frans A, Van Den Eeckhaut J. Cough as the sole manifestation of airway hyperreactivity. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 680-682.
19. Reisman JJ, Canny GJ, Levison H. The approach to chronic cough in childhood. *Ann Allergy* 1988; 61: 163-169.
20. Postma DS, Koëter GH, De Vries K. Clinical expression of airway hyperreactivity in adults. *Clin Rev Allergy Immunol* 1989; 7: 321-343.
21. Pratter MR, Barter T, Akers S, Du Bois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-983.
22. Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives: a practical review. *Drugs* 1993; 46: 80-91.
23. Du Toit JJ, Woolcock AJ, Salome CM, Sandrum JL. Characteristic of bronchial hyperresponsiveness in smokers with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 498-501.
24. Stevens WJ, Vermeire PA. Bronchial responsiveness to histamine and allergen in patients with asthma, rhinitis, cough. *Eur J Respir Dis* 1980; 61: 203-212.
25. Freedman PM, Ault B. Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmers lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 59-63.
26. Mellis CM, Levison H. Bronchial reactivity in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1978; 61: 446-450.
27. Olafsson M, Simonson BG, Hansson SB. Bronchial reactivity in patients with recent pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1985; 40: 51-53.
28. Simpson DL, Goodman M, Spector SL, Petty TL. Long-term follow-up and bronchial reactivity testing in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1978; 177: 449-454.
29. Snashall PD, Chung KF. Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 945-956.
30. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 131-139.
31. Galdes-Sebaldt M, Mc Laughlin FJ, Levison H. Comparison of cold air, ultrasonic mist, and metacholine inhalations as test of bronchial reactivity in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1985; 107: 526-530.
32. Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 697-701.