

# Avances en la Optimización del Diagnóstico y el Manejo de la Tos Crónica Refractaria

## Toolkit para Profesionales de la Salud

Este toolkit ha sido desarrollado por SEI Healthcare en colaboración con el **Dr. Peter Dicipinigitis** (Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, NY, EUA) y el **Dr. Lorcan McGarvey** (Queen's University Belfast, Irlanda del Norte, RU). Esta actividad ha recibido una subvención para la educación médica independiente de **Merck**.

Puede acceder a los dos casos clínicos de esta actividad y el contenido de video adjunto en [www.ime.healthcare](http://www.ime.healthcare)

### Datos básicos sobre la TOS CRÓNICA<sup>1-6</sup>

- Se define como una tos persistente de más de **8 semanas de duración** – pero puede durar más de 20 años en 10 a 20% de los casos.
- 2 de cada 3 personas afectadas son **mujeres**.
- Puede estar asociada con vómitos, incontinencia urinaria (más común en mujeres, aunque rara vez consultada con el médico), trastornos del sueño y, si es lo suficientemente grave, dolor torácico e intraabdominal, fracturas de costillas y hernias.
- Muchas personas con tos crónica desarrollan **ansiedad y depresión**.
- **El síncope inducido por tos** ocurre en aproximadamente el 10% de los casos y puede tener consecuencias fatales.
- A menudo se **trata de forma inadecuada**.

### ¿Qué es...

#### La tos crónica refractaria (TCR)?

**La tos crónica refractaria** es una tos que persiste a pesar de las evaluaciones y tratamientos efectuados para las supuestas enfermedades causantes comunes y poco comunes.<sup>2,7</sup>

Puede denominarse **tos crónica inexplicable (TCI)** cuando su causa permanece completamente sin explicación a pesar de una evaluación óptima.<sup>2,7</sup>

### ¿Cómo diagnosticamos la TCR?

#### El checklist de Atención Primaria para la tos crónica<sup>6,10,12-15</sup>

Identifique las **señales de alarma** (“red flags”) que requieren una **investigación urgente y derivación médica**:

- Obteniendo un **historial médico, familiar y social detallado**
- Abordando los **factores de riesgo modificables**
- Evaluando **la intensidad de la tos y el impacto en la CdV**
- Solicitando un **radiografía de tórax**
- Realizando un **examen físico completo**

#### Condiciones comúnmente asociadas con la tos crónica<sup>6,8</sup>

- Asma
- Bronquitis eosinofílica no asmática
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores
- Síndrome de hipersensibilidad del reflejo de la tos
- Una combinación de lo anterior

#### Las “red flags” de la tos crónica<sup>9</sup>

- Hemoptisis
- Fumador >45 años de edad con tos nueva, cambio en la tos o alteración de la voz coexistente
- Adultos de 55 a 80 años con antecedentes de tabaquismo de 30 paquetes por año y que actualmente fuman o dejaron de fumar en los últimos 15 años
- Disnea prominente, especialmente en reposo o por la noche
- Ronquera
- Síntomas sistémicos
- Dificultad para tragar o beber
- Vómitos
- Neumonía recurrente
- Examen respiratorio y/o radiografía de tórax anormal

El **diagnóstico de tos crónica puede retrasarse varios años**, durante los cuales las personas se someten a **múltiples (a menudo repetidas) visitas, derivaciones y pruebas exhaustivas**.<sup>4,6,8</sup>

Las guías CHEST y ERS recomiendan una **valoración diagnóstica inicial** que consista en una **historia clínica y examinación física completas y pruebas diagnósticas enfocadas**, seguidas de un **régimen terapéutico empírico gradual**.<sup>4,9-11</sup>

## ¿Cómo tratamos la TCR?

Debido a la área terapéutica cubierta y las opciones de tratamiento actualmente disponibles, esta actividad incluye el uso de opioides para indicaciones no autorizadas. Tenga en cuenta que el uso de opioides está asociado con **riesgos significativos de adicción, abuso y uso indebido, aún en dosis prescritas o recomendadas**. Merck no promueve ni aprueba el uso de ningún medicamento o procedimiento para un uso no indicado en la etiqueta del producto.

Esta actividad educativa proporciona información, total o parcial, relacionada con medicamentos sin licencia o no aprobados. Para obtener información acerca de la prescripción completa, incluidas las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones y efectos adversos, consulte el etiquetado del producto aprobado en su país/región. Tenga en cuenta que los productos pueden tener un etiquetado diferente según la ubicación geográfica. En Europa, la información completa de prescripción está disponible en la **Agencia Europea de Medicamentos** y, en los Estados Unidos, en la **Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.**

### Guías clave sobre el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica

American College of Chest Physicians (ACCP/CHEST)<sup>9,11</sup>

European Respiratory Society (ERS)<sup>10</sup>

Hasta la fecha no existen medicamentos indicados para la TCR aprobados por la FDA o la EMA.<sup>16</sup> Las guías actuales recomiendan el uso fuera de indicación de algunos **neuromoduladores**.<sup>10,11</sup>

- Sin embargo, muchos pacientes no responden a estos fármacos y/o son incapaces de tolerar sus efectos adversos (p. ej., fatiga, mareos, xerostomía, sedación), lo que lleva a la **falta de adherencia al tratamiento o a su interrupción**.<sup>16,17</sup>

Además, las guías recomiendan la **terapia no farmacológica** como la **fisioterapia multicomponente** o **terapia del habla y el lenguaje**, sola o en combinación con fármacos.<sup>10,11</sup>

### Recomendaciones de farmacoterapia para el tratamiento de la TCR/TCI<sup>10,11</sup>

Tratamiento	2016 CHEST	2020 ERS
Gabapentina	Recomendada (Grado 2C)	Recomendada (recomendación condicional, evidencia de baja calidad)
Pregabalina	No evaluada	
Morfina en bajas dosis	No recomendada	Recomendada (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

### ¿Qué son los antagonistas de los receptores P2X3?

Los P2X3 son receptores de canales iónicos activados por ATP, liberado a causa de lesiones e inflamación celular de las vías respiratorias, lo que aumenta la excitabilidad neural periférica y contribuye a la hipersensibilidad del reflejo de la tos.<sup>18</sup>

### Gefapixant: Ensayo clínico en TCR/TCI

- Gefapixant es el primer, y hasta el momento, único fármaco que ha demostrado eficacia en ensayos clínicos en humanos, en el **COUGH-1** (N=730; 12 semanas) y el **COUGH-2** (N=1,314; 24 semanas).<sup>16,19</sup>
- Gefapixant 45 mg BID **redujo significativamente la frecuencia de la tos en 24 horas** (variable principal) en comparación con el placebo.<sup>19</sup>
- La reducción de la frecuencia de la tos fue evidente en la primera evaluación (Semana 4) e incrementó hasta la Semana 12 (COUGH-1) y la Semana 24 (COUGH-2).<sup>19</sup>
- En COUGH-2, la variable secundaria clave del cambio desde el inicio en la frecuencia de tos despierto en la Semana 24 fue significativamente mayor con gefapixant que con placebo.<sup>19</sup>
- Los resultados agrupados reportados por los pacientes (LCQ, EVA, CSD) recopilados durante 52 semanas mostraron mejoras numéricamente mayores con gefapixant en comparación con el placebo.<sup>20</sup>
- **Seguridad:** Gefapixant mostró un perfil de seguridad general aceptable. Los eventos adversos más comunes fueron eventos adversos leves o moderados relacionados con el sabor, que fueron reversibles al suspender la terapia.<sup>19,20</sup>

**Abreviaturas:** ACCP, American College of Chest Physicians; ATP, adenosín trifosfato; BID, dos veces al día; CdV, calidad de vida; CSD, "Cough Severity Diary" o diario de gravedad de la tos; EMA, European Medicines Agency; ERS, European Respiratory Society; EVA, escala visual analógica; FDA, Food and Drug Administration; LCQ, Leicester Cough Questionnaire; TCI, tos crónica inexplicable; TCR, tos crónica refractaria.

**Referencias:** **1)** Chamberlain SA, et al. *Lung*. 2015;193(3):401–8. **2)** McGarvey L, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1711–4. **3)** Dávila I, et al. *Lung*. 2023;201(3):275–86. **4)** Morice A, et al. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210127. **5)** Everett CF, et al. *Cough*. 2007;3:5. **6)** Dicipinigitis P. *Am J Manag Care*. 2020;26(11 Suppl):S232–8. **7)** Roe NA, et al. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2019;7(2):116–28. **8)** Davis D. *Am J Manag Care*. 2020;26(11 Suppl):S246–50. **9)** Irwin RS, et al. *Chest*. 2018;153(1):196–209. **10)** Morice AH, et al. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. **11)** Gibson P, et al. *Chest*. 2016;149(1):27–44. **12)** Kardos P, et al. *Postgrad Med*. 2021;133(5):481–8. **13)** Krüger K, et al. *Chronic cough*. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(5):59–65. **14)** On PC. *Am J Manag Care*. 2020;26(11 Suppl):S239–45. **15)** Domingo C, et al. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231178694. **16)** Sykes DL, et al. *Pharmacol Ther*. Sep 2022;237:108166. **17)** Burgoyne DS. *Am J Manag Care*. 2022;28(9 Suppl):S166–74. **18)** Spanevello A, et al. *Eur J Intern Med*. 2020;78:8–16. **19)** McGarvey LP, et al. *Lancet*. 2022;399(10328):909–23. **20)** Birring SS, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(11):1539–42.