1INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-428/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de gefapixant (Lyfnua®) en tos crónica refractaria o idiopática

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

Índice

Introducción 1
Gefapixant (Lyfnua®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Seguridad 8
Discusión 10
Conclusión 13
Grupo de expertos 14
Anexo 15
Referencias 23

Introducción

La tos constituye un mecanismo protector para prevenir la aspiración pulmonar y facilitar el aclaramiento de la vía aérea pero en algunas situaciones puede llegar a ser excesiva y sin utilidad.

Las vías respiratorias están inervadas por neuronas sensoriales, cuya activación se transmite a través del nervio vago hasta el tronco encefálico y los centros superiores. Los nervios respiratorios detectan estímulos irritantes, nocivos o mecánicos a través de receptores como TRPV1 y TRPA1 en las terminales nerviosas. En estados de salud o enfermedad, la estimulación de estos receptores puede provocar una "necesidad de toser", asociada con una sensación de cosquilleo en la garganta que provoca la tos. Otro receptor como el canal iónico P2x3, regulado por ATP también puede activar los nervios respiratorios; el ATP puede liberarse por daño celular, inflamación e infección. La activación de las terminaciones nerviosas periféricas de la tos alimenta una compleja red del sistema nervioso central (SNC) que regula la respuesta a la tos. Dentro del SNC existen centros importantes para la inhibición de las entradas excitatorias periféricas. Otras áreas anatómicas inervadas por el nervio vago, como el oído (reflejo de Arnold) y el esófago, pueden contribuir a la sensibilidad a la tos. Esto inicia la respuesta motora de la tos [1].

La tos es reconocida tanto como una entidad clínica como un síntoma de otras enfermedades respiratorias [2]. La tos es el motivo más frecuente de atención médica. En una encuesta realizada en Europa a adultos, el 72% había consultado a un médico en el pasado al menos en tres ocasiones por tos. En Estados Unidos hasta un 38% de las consultas ambulatorias tiene como causa la tos [3]. Su impacto en la calidad de vida es significativo, pudiendo provocar

incontinencia, síncope y disfonía, y afectando las actividades diarias y el sueño, pudiendo contribuir al aislamiento, interferencia en el habla y afectando con ello el bienestar psicológico del paciente [4].

La tos crónica se define como aquella con una duración de 8 semanas o superior (más de 4 semanas en el niño). Los pacientes con tos crónica tosen cientos de veces, lo que es similar a la frecuencia de tos que ocurre en una infección viral aguda, con la diferencia de que la tos crónica puede persistir meses o años. Los pacientes cuya tos persiste a pesar de un correcto tratamiento de las enfermedades subyacentes, se considera que sufren de tos crónica refractaria. Los pacientes con tos crónica en los que no se identifica una etiología subyacente se considera que presentan tos idiopática o inexplicada [5].

En Europa, la prevalencia de la tos crónica varía entre el 3,3% y el 12% en la población general. En España, un estudio reciente estimó una prevalencia del 8,2%, lo que equivale a aproximadamente 3,3 millones de personas afectadas [6]. Esta patología es más frecuente en mujeres y en personas de mediana edad (pico de prevalencia entre los cincuenta y los sesenta años), y su incidencia aumenta con la exposición a factores de riesgo ambientales y ocupacionales. La prevalencia de tos crónica refractaria a tratamiento de la causa subyacente o sin causa es muy variable y va de un 2,7% a un 46% [3,5,7].

Los pacientes con tos crónica suelen experimentar una sensación persistente de cosquilleo o irritación en la garganta o el pecho, acompañada de tos seca o mínimamente productiva. Desde el punto de vista fisiopatológico, se considera una manifestación de hipersensibilidad del reflejo de la tos, con una respuesta exagerada a estímulos que normalmente no la desencadenarían [8].

En cuanto a su evolución, la tos crónica puede afectar la calidad de vida. Ésta puede ser medida a través de diferentes cuestionarios como el Leicester Cough Questionarie, o el Cough-specific Quality of Life Questionaire (CQLQ). La tos crónica puede causar complicaciones físicas y psicológicas significativas incluyendo interrupción del sueño, dolor de cabeza, mareos, incontinencia urinaria, vómitos, fatiga, dolor de pecho, fracturas de costillas (en casos severos) y síncopes. El pronóstico depende de la identificación y tratamiento de la causa subyacente, aunque en casos idiopáticos o refractarios, la enfermedad puede ser crónica y persistente. Por tanto, el impacto de la tos crónica sobre la calidad de vida relacionada con la salud en múltiples dominios, incluyendo el funcionamiento físico, psicológico y social es relevante[9].

Aunque una amplia gama de enfermedades puede estar asociada con la tos crónica, cada vez está más claro que la mayoría de los pacientes adultos que presentan tos crónica como principal queja tienen un cuadro clínico común. A menudo presentan una mayor sensibilidad a la inhalación de irritantes ambientales como perfumes, lejías y aire frío, que provocan sensaciones de cosquilleo/irritación en la garganta y ganas de toser; características que sugieren una mayor sensibilidad de las vías neuronales que median la tos. Además, existe una epidemiología singular, ya que dos tercios de los pacientes son mujeres y el pico de prevalencia se da entre los cincuenta y los sesenta años [10].

El manejo de la tos crónica se basa en la identificación y tratamiento de la causa subyacente. Un paciente con tos crónica debería ser sometido a un itinerario de exámenes dirigidos a identificar causas clínicas subyacentes como la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis eosinofílica, reflujo gastro-esofágico, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o cáncer de pulmón entre otros. Cada condición clínica tiene su propio abordaje terapéutico. Si el diagnóstico es incierto y no se identifica una causa tras los exámenes, podría intentarse tratamiento secuencial para el goteo nasal posterior, asma y reflujo gastro-esofágico. En los casos idiopáticos o refractarios, los objetivos del tratamiento son reducir la frecuencia e intensidad de la tos y mejorar la calidad de vida del paciente.

Así según las guías de práctica clínica, el abordaje terapéutico de la tos crónica incluye [1,2,10–12]:

- Identificación de la causa subyacente mediante evaluación clínica y pruebas diagnósticas.

- Tratamiento específico de la patología identificada, si se encuentra una causa.
- Tratamiento sintomático en tos crónica refractaria o idiopática, que puede incluir:
  - Medidas no farmacológicas:
    - Evitar irritantes.
    - Hidratación adecuada.
    - Uso de humidificadores.
    - Terapias del habla y conductuales como entrenamiento para controlar el reflejo tusígeno.
  - Tratamiento farmacológico:
    - Antitusígenos de acción central (inhiben el reflejo de la tos en el SNC) (dextrometorfano, codeína, morfina).
    - Neuromoduladores (gabapentina o pregabalina, amitriptilina o nortriptilina).
    - Antitusígenos periféricos (actúan sobre la vía aérea) (levodropropizina, benzoato).
    - Otras opciones (bromuro de ipratropio inhalado: útil en tos crónica con hipersensibilidad bronquial. cromoglicato de sodio o montelukast en casos con componente inflamatorio o alérgico).
    - Antagonistas del receptor P2X3, como gefapixant (Lyfnua®), el primer tratamiento aprobado específicamente para esta indicación.

Gefapixant (Lyfnua®)

Gefapixant (Lyfnua®) está indicado en adultos para el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática.

Está disponible en forma de comprimidos recubiertos para administración oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que no partan, machaquen ni mastiquen los comprimidos.

La dosis recomendada de gefapixant es de un comprimido de 45 mg por vía oral dos veces al día. Se debe indicar a los pacientes que, si olvidan una dosis, deben saltársela y continuar con la pauta habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble en su siguiente toma ni tomar una dosis mayor a la prescrita.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/minuto/1,73 m^2) que no estén en diálisis. Se debe reducir la dosis a un comprimido de 45 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe ≥ 30 ml/minuto/1,73 m^2). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad renal terminal que estén en diálisis.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que el metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación de gefapixant, no se recomienda ajustar la dosis.

No está aprobado el uso de gefapixant en menores de 18 años por carecerse de información sobre eficacia y seguridad en esta población.

Farmacología

Gefapixant es el primer fármaco en su clase, no narcótico y de acción periférica, que se comporta como un antagonista selectivo del receptor P2X3, que también tiene actividad frente al subtipo de receptor P2X2/3. Los receptores P2X3 son canales de iones regulados por el ATP que se encuentran en las fibras C sensitivas del nervio vago en las vías respiratorias. Las fibras C se activan en respuesta a la inflamación o a irritantes químicos. El ATP se libera de las células de la mucosa de las vías respiratorias en condiciones de inflamación. La activación de las fibras C, hacen que el paciente sienta una necesidad de toser, se inicia un reflejo de tos. El bloqueo de la señal que el ATP produce a través de los receptores P2X3 reduce la activación excesiva de los nervios sensitivos y la tos excesiva inducida por el ATP extracelular [13].

Tras la administración oral de gefapixant, el tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (Tmáx) oscila entre 1 y 4 horas. El aumento de la exposición es proporcional a la dosis tras dosis múltiples de hasta 300 mg dos veces al día.

La fracción absorbida de gefapixant es de al menos el 78%. En condiciones de ayuno, la administración oral de una dosis única de 50 mg de gefapixant con una comida estándar rica en grasas y calorías no afectó al AUC ni a la Cmáx de gefapixant.

De acuerdo con los análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario es de 138 L después de la administración oral de una dosis de 45 mg.

In vitro, gefapixant muestra una baja unión a proteínas plasmáticas (55%), con un cociente sangre a plasma de 1,1. Los estudios preclínicos indican un acceso muy limitado a SNC.

El metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación de gefapixant, que conlleva oxidación y glucuronidación. Después de la administración oral de [14C] gefapixant, el 14 % de la dosis administrada se recuperó como metabolitos en la orina y en las heces. El gefapixant inalterado es el principal componente relacionado con el fármaco presente en el plasma (87 %) y cada metabolito circulante representa menos del 10 %.

La excreción renal es la vía principal de eliminación de gefapixant y conlleva tanto filtración renal pasiva como mecanismos de transporte activo. Gefapixant se recupera en la orina como compuesto original (~64 %) o metabolitos (~12 %) y el resto se recupera en las heces como compuesto original (~20 %) o metabolitos (~2 %). Se calcula que la secreción renal activa representa ≤ 50 % de la eliminación total. In vitro, gefapixant es un sustrato de los transportadores MATE1, MATE2K, glucoproteína-P (gp-P) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Gefapixant tiene una semivida terminal (t½) de 6 – 10 horas.

Aunque no hay datos relativos al uso de gefapixant en mujeres embarazadas y los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de gefapixant durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que gefapixant se excreta en la leche y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No se han identificado interacciones clínicamente significativas[14].

Eficacia

La eficacia de gefapixant en el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática ha sido evaluada a través de un programa de ensayos clínicos que incluye los ensayos clínicos fase III: COUGH-1 y COUGH-2 [14-17].

MK7264-027 (COUGH-1): Ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 12 meses para evaluar la eficacia y seguridad de gefapixant en participantes adultos con tos crónica.

MK7264-030 (COUGH-2): Ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 24 meses para evaluar la eficacia y seguridad de gefapixant en participantes adultos con tos crónica.

Ambos estudios son casi un duplicado salvo por la duración de la fase principal de cada uno; 12 semanas y 24 semanas respectivamente, momento en el que se midieron las variables de eficacia. Esta fase principal fue seguida de un periodo de extensión ciego de 40 semanas o 24 semanas, respectivamente.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos en ambos estudios que planificaron la inclusión de hombres y mujeres mayores de 18 años y con tos crónica de más de 1 año de duración y un diagnóstico de tos crónica refractaria (TCR) o tos crónica idiopática (TCI) según los criterios de las guías del American College of Chest Physician (CHEST) [12].

Los pacientes eran elegibles para su inclusión en los ensayos solo si cumplían todos los criterios siguientes: Rx o TAC torácico normal dentro de los 5 años previos al Screening/Visita 1 y después del inicio del cuadro; Tos crónica de al menos 1 año de duración y diagnóstico de TCR o TCI (TCR: participantes cuya evaluación clínica sugirió una comorbilidad que podía estar relacionada con la tos (ej. Reflujo gastrointestinal, asma, síndrome de tos de la vía respiratoria alta), los participantes habrían recibido diagnóstico adecuado y terapia adecuada de acuerdo con las guías ACCP, y continuaban con la tos. -TCI: participantes cuya evaluación clínica de su tos no sugirió una comorbilidad que pudiera estar en relación con ella); tener un score de ≥40 mm en la escala Visual analógica de severidad de la Tos, tanto en la visita de screening como en la basal.

Los pacientes eran excluidos si presentaban cualquiera de los siguientes criterios: ser fumador en el momento de inclusión en el ensayo o que dejaron el tabaco en los 12 meses previos a la visita de cribado; exfumadores con historia de más de 20 paquetes/años; volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)/ capacidad vita forzada (FVC) ratio <60%; historia de infección respiratoria del tracto superior o inferior, o cambio reciente de la situación respiratoria en las 4 semanas previas a la visita de Screening/Visita 1; historia de bronquitis crónica, definida como tos productiva (cantidad de esputo de más de 1 cucharada sopera) que ocurre cada día durante al menos 3 meses en cada episodio y con al menos dos años de duración; sujetos en tratamiento con IECAs o que los habían recibido en los tres meses previos a Screening/Visita 1; filtrado glomerular (eGFR) <50 mL/min/1.73m2 en Screening/Visit1; presión sistólica al screening > 160 mm Hg o diastólica >90 mm Hg; historia de reacción adversa cutánea a sulfonamidas con o sin síntomas sistémicos o historia de anafilaxia a sulfonamidas; alergia conocida o contraindicación a gefapixant o a sus excipientes.

Desde el 14 de marzo de 2018 (primer paciente cribado) hasta el 26 de julio 2019 (último paciente cribado), 732 pacientes se reclutaron en el COUGH-1 y 1317 en el COUGH-2. En el COUGH-1 finalmente se aleatorizaron 730 participantes, 243 a placebo, 244 a gefapixant 15 mg dos veces al día y 243 a gefapixant 45 mg dos veces al día. En el COUGH-2 se aleatorizaron 1314 participantes (435 con placebo, 440 con gefapixant 15 mg dos veces al día, y 439 con gefapixant 45 mg dos veces al día)[14].

Las dosis utilizadas y el régimen de dosificación de gefapixant se hizo en base a los resultados obtenidos en los ensayos en fase II de búsqueda de dosis: MK7264-006, MK7264-010, MK7264-012, MK7264-021 [14].

El objetivo primario de los ensayos COUGH-1 y 2 fue evaluar la eficacia de gefapixant en la reducción de la frecuencia de tos medida en un periodo de 24 horas en la semana 12 (P027) o en la semana 24 (P030). Así, la variable primaria de eficacia en el COUGH-1 y en el COUGH-2 fue el cambio desde la visita basal en el número de toses por hora en un periodo de 24 horas, en las semanas indicadas. Para monitorizar la frecuencia de tos se utilizó un dispositivo de grabación de audio para registrar la tos durante 24 h. La monitorización utilizó un análisis semiautomático que requería recuento manual de la tos por parte de operadores capacitados [14, 16].

Entre los objetivos secundarios: la evaluación de la eficacia en la reducción de la frecuencia de tos en el periodo de vigilia en 24h; la evaluación de la eficacia en base a la proporción de participantes con una reducción clínicamente significativa en número de toses por hora en 24h frente a las mediciones en la visita basal; la evaluación de la eficacia en base a la

percepción de la mejora de la severidad de la tos por el participante; la evaluación de la capacidad de gefapixant para la mejora en la calidad de vida. Las variables secundarias clave para los estudios COUGH-1 y COUGH-2 fueron: cambio en la frecuencia horaria de tos diurna en las semanas 12 y 24 respectivamente respecto a la basal; proporción de pacientes con una reducción ≥30 % con respecto al valor inicial en la tos por hora en un periodo de 24 horas en la semana 12 y 24; La proporción de pacientes con una reducción de ≥1,3 puntos o con una reducción ≥2,7 desde el inicio en la puntuación total media semanal a la semana 24 del diario de gravedad de la tos (CSD); la proporción de pacientes con una reducción de ≥30 mm desde el inicio en la puntuación de la Escala Visual Analógica de 100 mm (VAS, por sus siglas en inglés) de Gravedad de la Tos; la proporción de participantes con un aumento de ≥1,3 puntos desde el inicio en la puntuación total del Cuestionario de la tos de Leicester (LCQ, por sus siglas en inglés)[14, 16].

El análisis de los datos se realizó por intención de tratar (ITT) con un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM), ajustando los resultados por factores de estratificación predefinidos como la región geográfica de procedencia, y el uso de medicación concomitante para la tos al inicio de los ensayos.

El Leicester Cough Questionnaire (LCQ), es una herramienta validada y recomendada por las guías para evaluar la calidad de vida específica de la tos del paciente [10, 15]. Las puntuaciones posibles varían de 3 a 21, y las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida [17].

Resultados

Se incluyeron 730 pacientes en el COUGH-1, aproximadamente 75% mujeres y 25% hombres, con una edad media de 59 +/- 11,5 años, rango entre los 19 y los 89 años y procedentes de América del Norte, Central y Sudamérica, Europa y Asia-Pacífico. Con una duración de la tos crónica en años de 11,6 (9,5) (media (SD)).

En el COUGH-2, se incluyeron 1314 pacientes, con la misma distribución por sexos que en el ensayo previo, una edad media de 58 años +/-12,1, rango de 19-88 años y cuya procedencia más representada era Europa, Norteamérica y Asia-Pacífico; y una duración media (SD) en años de la tos crónica de 11,2 (9,8).

En cuanto a las características basales para las variables de eficacia en los pacientes incluidos en el COUGH-1 vs COUGH-2, la frecuencia de tos en 24 h (media geométrica de toses/hora) fue de 19,7 vs 18,9 respectivamente; la puntuación total basal en el Cuestionario de Leicester (media (SD)) de 10,3 (2,9) vs 10,4 (3,0); La severidad de la tos según la VAS (media semanal(SD)) 68,4 (13,9) mm vs 67,8 (14,3) mm sobre 100 mm; la severidad de la tos según la puntuación del diario (media semanal (SD)) 6,1 (1,6) vs 5,9 (1,7), sobre 10 puntos, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos[14, 16].

En el COUGH-1, a las 12 semanas, la cuenta de toses por hora (variable primaria) pasó de 18,2 (basal) a 7,1 (reducción del 61%) en los pacientes que tratados con 45mg de gefapixant dos veces al día. En los pacientes en el grupo placebo la cuenta de toses por hora pasó de 22,8 (basal) a 10,3 (reducción del 55%). El efecto neto (diferencia entre grupos) fue por tanto del del 18,5% IC 95%: 32,9–0,9; p=0,041) en la variable primaria[14, 16].

En el COUGH-2, tras 24 semanas de tratamiento con idéntica dosis que en el COUGH-1, la cuenta media de toses por hora pasó de 18,6 a 6,8 (reducción del 63%) en el grupo de tratamiento activo y de 19,5 a 8,3 (una reducción del 57%) en el grupo placebo. El efecto neto en este estudio fue de una reducción del 14,6% (IC 95%: 26,1–1,4; p=0,031). Por otro lado, la dosis de 15 mg dos veces al día no mostró reducciones significativas en la frecuencia de la tos en ninguno de los dos estudios[14, 16].

COUGH-2 se diseñó específicamente para evaluar el impacto de gefapixant sobre la calidad de vida en los pacientes frente al placebo, medida mediante el Cuestionario de Leicester (LCQ). Se observó un aumento de ≥ 1,3 puntos en la puntuación total del LCQ que se definió como clínicamente significativo. En COUGH-2, las probabilidades de tener una mejora clínicamente significativa (es decir ≥1,3 puntos) en la calidad de vida en relación con la tos medida con el LCQ

fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento de 45 mg de gefapixant que en el grupo placebo en la semana 24 [14,16].

En cuanto a las variables secundarias[14, 16]:

- Frecuencia de la tos en vigilia:
  - COUGH-1 (Semana 12): gefapixant 45 mg dos veces al día mostró una reducción relativa estimada del 17,68% en la frecuencia de la tos en vigilia en comparación con el placebo (IC del 95%: -32,57 a 0,50; p=0,056).
  - COUGH-2 (Semana 24): gefapixant 45 mg dos veces al día logró una reducción relativa estimada del 15,79% en la frecuencia de la tos en vigilia en comparación con el placebo (IC del 95%: -27,27 a -2,50; p=0,022).
- Cuestionario de Tos de Leicester (LCQ):
  - COUGH-1 (Semana 12):
    - El 67,3% de los participantes que recibieron gefapixant 45 mg dos veces al día lograron un aumento de al menos 1,3 puntos en la puntuación total del LCQ desde la situación basal hasta la semana 12., frente al 61,3% del grupo placebo.
    - El odds ratio estimado para esta mejora en comparación con el placebo fue de 1,30 (IC del 95%: 0,85 a 1,98). La mejora no fue estadísticamente significativa.
  - COUGH-2 (Semana 24):
    - El 76,8% de los participantes que recibieron gefapixant 45 mg dos veces al día lograron un aumento de al menos 1,3 puntos en la puntuación total del LCQ desde la situación basal hasta la semana 24., frente al 70,1% del grupo placebo.
    - El odds ratio estimado para esta mejora en comparación con el placebo fue de 1,41 (IC del 95%: 1,02 a 1,96; p=0,040). Mejora estadísticamente significativa.
- Escala Visual Analógica (VAS) de severidad de la tos:
  - COUGH-1 (Semana 12):
    - El 41,2% de los participantes que recibieron gefapixant 45 mg dos veces al día lograron una mejora de 30 mm en la VAS desde la situación basal hasta la semana 12., frente a un 31,3% del grupo placebo.
    - El odds ratio estimado para esta mejora en comparación con el placebo fue de 1,54 (IC del 95%: 1,03 a 2,30). Mejora estadísticamente significativa.
  - COUGH-2 (Semana 24):
    - El 53,3% de los participantes que recibieron gefapixant 45 mg dos veces al día lograron una mejora de 30 mm en la VAS desde la situación basal hasta la semana 24., frente al 40,9% del grupo placebo.
    - El odds ratio estimado para esta mejora en comparación con el placebo fue de 1,65 (IC del 95%: 1,23 a 2,22). Mejora estadísticamente significativa.

Los resultados de ambos ensayos indican que el tratamiento con gefapixant 45 mg dos veces al día proporciona mejoras significativas en la frecuencia de la tos en vigilia y en la percepción de la severidad de la tos, medida por la VAS, en comparación con el placebo. Además, se observó una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la tos, medida por el LCQ, en el ensayo COUGH-2. Aunque en el ensayo COUGH-1 se observó una

tendencia positiva en la mejora del LCQ, debido al diseño del ensayo no fue posible calcular la significación estadística en este caso.

Dos ensayos adicionales, MK7264-042 y MK7264-043 respaldan la consistencia de la eficacia con una mejora significativa respecto a placebo en los resultados de disminución de la frecuencia de la tos[18, 19].

El ensayo clínico MK7264-042: "Estudio de fase 3b, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de gefapixant en mujeres con tos crónica e incontinencia urinaria de esfuerzo"[18], evaluó la eficacia de gefapixant 45 mg dos veces al día en la reducción de episodios de incontinencia urinaria de esfuerzo inducida por la tos. Se incluyeron 375 mujeres, con una edad media de 56,4 años, una duración media de la tos de 5,2 años y una duración media de la incontinencia inducida por tos de 4,0 años. Los resultados mostraron que gefapixant logró una reducción del 52,8% en el número de episodios diarios, en comparación con una reducción del 41,1% en el grupo placebo. La diferencia estimada en la reducción de episodios entre gefapixant y placebo fue del –11,7% (IC 95%: –19,7% a –3,7%) (p=0,004) lo que indica una superioridad estadísticamente significativa de gefapixant sobre placebo en la reducción de la incontinencia de esfuerzo inducida por la tos.

El ensayo clínico MK7264-043: "Estudio de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de gefapixant en participantes adultos con tos crónica de inicio reciente", evaluó la eficacia de gefapixant 45 mg dos veces al día para mejorar la calidad de vida específica de la tos (medida como la variación de la puntuación total en el Leicester Cough Questionnaire entre el momento basal y la semana 12) y para mejorar la intensidad de la tos valorada por el propio paciente, (medida como la variación de la puntuación en la escala analógica visual de intensidad de la tos entre el momento basal y la semana 12). Se incluyeron 419 participantes con una edad media de 52,5 años. Gefapixant 45 mg dos veces al día fue significativamente superior al placebo en las dos valoraciones previas de la eficacia[19].

Seguridad

Los ensayos COUGH-1 y COUGH-2 [16] que incluyeron un total de 1.369 pacientes con una duración de la exposición de 52 semanas evaluaron la seguridad y tolerabilidad de gefapixant en pacientes con tos crónica refractaria o idiopática.

Los eventos adversos (EA) durante los periodos principales de ambos estudios ocurrieron en el 61 % de los participantes de COUGH-1 después de 12 semanas y en el 80 % de los participantes de COUGH-2 después de 24 semanas. La mayoría de los participantes reportó EA de intensidad leve (29,5 %) o moderada (42,4 %), mientras que el 7,1 % informó EA severos. Las interrupciones del tratamiento debido a EA en el COUGH-1, ocurrieron en el 2,9 %, el 3,3 % y el 16,5 % de los participantes que recibieron placebo, 15 mg dos veces al día y 45 mg dos veces al día a las 12 semanas, respectivamente; y en COUGH-2 en el 4,8 %, el 7,7 % y el 20,0 % de los participantes a las 24 semanas.

Los EA graves ocurrieron en el 3 % de los participantes y fueron similares entre los grupos de tratamiento a las 12 semanas (COUGH-1) y a las 24 semanas (COUGH-2).

Durante el periodo de 52 semanas, los eventos adversos generales ocurrieron en el 79 % de los participantes de COUGH-1 y en el 85 % de los participantes de COUGH-2. En la semana 52, se produjeron interrupciones debido a eventos adversos en 5,8%, 6,1% y 21,0% de los participantes que recibieron placebo, 15 mg y 45 mg, respectivamente en COUGH-1 y 5,8%, 9,0% y 22,7% de los participantes en COUGH-2. Del total de EA reportados con gefapixant 45 mg dos veces al día alrededor del 58-67% se consideraron relacionados con el tratamiento[14, 16].

La categoría de trastornos del sistema nervioso en el grupo tratado con gefapixant 45 mg fue la única en la que la incidencia fue ≥1 % tanto para EA severos (3,1 %) como para EA severos relacionados con el fármaco (2,8 %), debido a una mayor incidencia de alteraciones relacionadas con el gusto.

Los EA más frecuentes estuvieron relacionados con alteraciones del gusto, incluyendo disgeusia, que se presentó en el 16,2 % de los pacientes en COUGH-1 y en el 21,1 % en COUGH-2. Otros EA relacionados con la percepción del gusto fueron ageusia, con una incidencia del 4,9 % en COUGH-1 y del 6,5 % en COUGH-2, e hipogeusia, que afectó al 2,6 % de los pacientes en COUGH-1 y al 6,1 % en COUGH-2. También se reportaron casos de hipergeusia en un 0,4 % de los pacientes en COUGH-1 y en un 0,5 % en COUGH-2. Los EA relacionados con el gusto se predefinieron como variables de seguridad teniendo en cuenta el mecanismo de acción del gefapixant. En general, se observó un aumento consistente y proporcional a la dosis en todos los eventos relacionados con el gusto, es decir, incidencia general, intensidad, tiempo de inicio, tiempo de duración, secuelas e interrupción. Muchos EA relacionados con el gusto fueron leves o moderados; el 2,5 % de los EA relacionados con el gusto fueron severos. En la semana siguiente a la intervención del estudio, aproximadamente el 50 % de los participantes del grupo de gefapixant 45 mg presentó un EA relacionado con el gusto con una mediana de tiempo de inicio de 2 días. La duración media de cualquier EA relacionado con el gusto fue mayor en el grupo de gefapixant 45 mg. El mayor porcentaje de EA relacionados con el gusto se alcanzó entre las 4 y las 8 semanas de tratamiento[14, 16].

En el grupo de pacientes de COUGH-1 y COUGH-2 [16] , la incidencia de EA renales y urinarios específicos fue del 4,8 % en el grupo de gefapixant 45 mg, del 5,8 % en el grupo de gefapixant 15 mg y del 4,6 % en el grupo placebo. Las incidencias de hematuria, cristaluria y urolitiasis fueron bajas (<3,0 %) en todos los grupos de intervención. La hematuria fue mayor en los grupos de gefapixant (2,9 %) que en el grupo placebo (1,9 %)[16]. Estos EA se revisaron de cerca teniendo en cuenta los hallazgos en los estudios preclínicos en los que se observó que gefapixant podía producir daño renal, ureteral o de vejiga. Un total de 5 participantes informaron EA graves, nefrolitiasis y cálculo urinario en 1 participante del grupo de gefapixant 45 mg, cálculo urinario en 1 participante del grupo de gefapixant 15 mg y nefrolitiasis y ureterolitiasis en 1 participante del grupo placebo. La frecuencia de litiasis no fue superior a la de la población general (5%); sin embargo, la población de ambos ensayos no se consideró completamente representativa para la presencia de cristaluria y nefrolitiasis, ya que ambas son más frecuentes en hombres que en mujeres por encima de los 40 años, y el 74,4% de pacientes en los ensayos eran mujeres. La revisión minuciosa de los eventos renales y urológicos no mostró diferencias significativas entre los grupos, pero teniendo en cuenta el mayor número de litiasis en el grupo de gefapixant frente a placebo y las posibles consecuencias de las mismas, se ha incluido en ficha técnica como un evento poco frecuente[14, 16].

Se evaluó el potencial de supresión del reflejo tusígeno protector mediante la evaluación de los EA de neumonía e infección de las vías respiratorias inferiores[14,16]. La incidencia de neumonía e infecciones de las vías respiratorias inferiores se consideró ligeramente mayor en el grupo de gefapixant 45 mg (4,2%) y en el grupo de gefapixant 15 mg (5,0%) en comparación con el grupo placebo (3,3%). La incidencia general de EA asociados con neumonía e infección de las vías respiratorias inferiores fue baja (≤5%) y comparable en todos los grupos de intervención. Además, se notificó neumonía como EA grave en 6 participantes del grupo de gefapixant 15 mg, en comparación con 1 participante del grupo de gefapixant 45 mg y ninguno en el grupo placebo. Dado que gefapixant es la primera molécula de su grupo y cuyo mecanismo de acción no se ha explicado por completo, el riesgo potencial de progresión de infecciones de vías respiratorias (incluido el desarrollo de neumonías) debido a la supresión del reflejo de la tos no está totalmente caracterizado, y de confirmarse podría afectar a su relación riesgo-beneficio. Este riesgo debe monitorizarse a través de actividades rutinarias de farmacovigilancia y se ha incluido en el resumen de problemas de seguridad como un riesgo potencial importante a propuesta del CHMP[14].

La incidencia de EA que condujeron a la interrupción de la intervención del estudio fue mayor en el grupo de gefapixant 45 mg (22,1 %) en comparación con los grupos de gefapixant 15 mg (8,0 %) y placebo (5,8 %), principalmente debido a EA relacionados con el gusto. Los eventos adversos por brazo de tratamiento con una incidencia ≥ 1 % que condujeron a la interrupción fueron disgeusia, ageusia, trastorno del gusto, tos y náuseas[16].

Discusión

Gefapixant es el primer fármaco autorizado en la indicación de tos crónica refractaria y en tos idiopática. Gefapixant muestra un efecto modesto, pero clínicamente relevante, en la reducción de la frecuencia de la tos crónica refractaria e idiopática, con mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes. Los ensayos clínicos COUGH-1 y COUGH-2 demostraron que el tratamiento reduce la tos y mantiene su eficacia a medio plazo (al menos hasta 52 semanas), con una respuesta positiva en la mayoría de los subgrupos analizados [20]. En el ensayo COUGH- 1, el cambio principal fue la reducción de la frecuencia de la tos en 24h a la semana 12 y en COUGH-2 el mismo criterio a la semana 24. Para la dosis de 45 mg dos veces al día, COUGH-1 mostró una reducción relativa frente a placebo de la frecuencia de la tos de un 18,5% (IC 95%: -32,9 a -0,9; p=0,041) a la semana 12; en COUGH-2 la reducción relativa fue del 14,6% (IC 95%: -26,1 a -1,4; p=0,031) a la semana 24. En análisis combinados (pool COUGH-1 y COUGH-2) para la dosis de 45 mg dos veces al día, la reducción estimada de tos en 24h fue de 18,6% (IC 95%: 9,2-27,1%); la mejora de la calidad de vida relacionada con la tos (medida con el cuestionario LCQ): tasa de respuesta considerada clínicamente significativa en mejoras de al menos 1,3 puntos, fue de 73,5% frente a 67,0% en placebo[16].

Aunque los resultados fueron estadísticamente significativos, la reducción relativa de tos (15-20%) se considera modesta. Los sujetos en placebo mostraron mejoras marcadas, lo que sugiere efecto placebo elevado en ambos ensayos, lo que es habitual en tos crónica. La dispersión de los datos también fue elevada; algunos pacientes tuvieron reducciones marcadas y otros casi ninguna, lo que podría reflejar la heterogeneidad fisiopatológica de la tos crónica refractaria. La duración limitada de ambos ensayos no permite evaluar la durabilidad de la respuesta y los efectos más allá de 1 año de uso.[16].

Se han publicado al menos tres metaanálisis que han evaluado la eficacia y seguridad de gefapixant en el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática [20, 21, 22]. El metaanálisis de Kum et al[20]. incluyó en el análisis principal nueve ensayos (fase II y III) con 2980 pacientes. Las variables principales fueron: La frecuencia de la tos (medida con el monitor de tos VitaloJAK; Diferencia mínima importante (DMI): 20 %), la gravedad de la tos (medida con la escala analógica visual (VAS) de 100 mm; a mayor puntuación, peor; DMI: 30 mm), la calidad de vida específica de la tos (medida con el LCQ; rango de puntuación: 3 (máximo deterioro) a 21 (ningún deterioro); DMI: 1,3 puntos), los eventos adversos relacionados con el tratamiento, los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento y los eventos adversos relacionados con el gusto. En comparación con placebo, el gefapixant (45 mg dos veces al día) tuvo efectos leves en la frecuencia de la tos en estado de vigilia (reducción del 17,6 % [IC del 95 %: 10,6 %-24,0 %], certeza moderada), la gravedad de la tos en la VAS de 100 mm (diferencia de medias: -6,2 mm [IC del 95 %: -4,1 a -8,4]; certeza alta) y la calidad de vida específica para la tos en el cuestionario LCQ (diferencia de medias: 1,0 puntos [IC del 95 %: 0,7-1,4]; certeza moderada). Los otros dos metaanálisis con 7 y 11 ensayos clínicos, respectivamente, presentaron resultados consistentes y en la misma línea que el ya presentado; reducción discreta en la frecuencia de la tos en 24 h, en la severidad y con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes [21, 22].

En cuanto a los datos de seguridad gefapixant presenta un alto porcentaje de eventos adversos relacionados con el gusto, con hasta un 41 % de los pacientes experimentando disgeusia, 15% ageusia y un 11% hipogeusia, lo que en los ensayos clínicos llevó a unas tasas de abandono significativas (22%). Aunque la mayoría de los casos fueron leves o moderados y reversibles (en algunos casos durante el tratamiento y en otros casos tras la suspensión del mismo), en un pequeño porcentaje de pacientes los síntomas persistieron más de un año [14].

Además, se observó una ligera mayor incidencia de neumonía y de infecciones del tracto respiratorio bajo en los primeros 24 meses de tratamiento, interpretado como un riesgo general más que un riesgo prevenible limitando la duración del tratamiento, y que ha llevado a una recomendación de evaluación estrecha e individualización del tratamiento en pacientes con infecciones respiratorias agudas[14].

No se han identificado otros riesgos significativos en los estudios clínicos, aunque se incluyen advertencias en la ficha técnica para monitorizar posibles efectos a largo plazo[17].

Los datos obtenidos de los metaanálisis publicados van en la misma línea, en comparación con placebo, el gefapixant (45 mg dos veces al día) causó un aumento significativo de los EA relacionados con el tratamiento (32 más por cada 100 pacientes [IC del 95 %: 13-64 más], certeza moderada) y de los EA relacionados con el gusto (32 más por cada 100 pacientes [IC del 95 %: 22-46 más], certeza alta)[20].

Según las guías clínicas disponibles el abordaje de la tos crónica refractaria, cuando no se identifican causas tratables o cuando existiendo, su tratamiento fracasa, está centrado en el tratamiento farmacológico mediante los neuromoduladores de acción central y/o periférica y el tratamiento no farmacológico a través principalmente de la terapia del habla[1, 2, 12, 23].

En cuanto a la terapia no farmacológica, la más desarrollada es la terapia del habla, supone una intervención compleja, desarrollada por logopedas pero también impartida por fisioterapeutas, basada en técnicas que suprimen activamente la tos. Existen dos ensayos clínicos y varios estudios observacionales que demuestran su eficacia[24]. El estudio PSALTI mostró una reducción del 40 % en la frecuencia de la tos y una mejora en la calidad de vida en comparación con la terapia simulada[25]. La mayoría de los pacientes responden, pero se desconoce el efecto a largo plazo. Puede complementar el tratamiento farmacológico y permitir una reducción de este. Se recomienda que la impartan terapeutas con experiencia en el manejo de la tos crónica. Sin embargo, su disponibilidad en los entornos sanitarios es escasa.

En cuanto al tratamiento farmacológico, cada uno de los neuromoduladores de acción central (amitriptilina, gabapentina, pregabalina, morfina y tramadol) han mostrado efectos positivos sobre la calidad de vida específica de la tos y sobre la severidad de la tos en pacientes con tos crónica refractaria, pero son pocos los ensayos clínicos de alta calidad que soportan estas recomendaciones[1,2,11,23,25-28].

Con la codeína, opiáceo tradicionalmente utilizado en la tos, los datos son limitados y a veces entrando en conflicto en cuanto a su eficacia en la tos crónica. En un ensayo clínico aleatorizado y de diseño cruzado, 21 pacientes con EPOC se asignaron a codeína 60 mg dos veces al día o a placebo. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a contajes de tos o puntuaciones subjetivas, aunque el tamaño muestral fue pequeño y la dosis de codeína baja[29]. La codeína no parece eficaz en tos crónica persistente y no es recomendada en la mayoría de las guías.a.

La morfina sulfato 5 mg dos veces al día se testó en un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con tos crónica refractaria[30]. El estudio demostró un beneficio favorable para la morfina, cambio en la puntuación de LCQ desde la medida basal de 3,2 (2,6) puntos, media (SD), frente a placebo 1,2 (2,6) puntos, p=0,02. La respuesta al tratamiento fue rápida, con el máximo beneficio en el quinto día en los pacientes que respondieron. En los pacientes que tuvieron una respuesta incompleta, se aumentó la dosis de 5 mg dos veces al día a 10 mg dos veces al día en la fase de extensión del estudio, lo que supuso una mejora en las puntuaciones del LCQ, sugiriendo que las dosis óptimas de morfina en la tos crónica refractaria están entre 5 y 10 mg dos veces al día; sin embargo, con esta escalada de dosis la incidencia de somnolencia también se dobló[30]

El tramadol es un opiáceo similar a la morfina y codeína. Un estudio piloto prospectivo en 16 pacientes con tos neurogénica puso de manifiesto las propiedades antitusígenas del tramadol, pero las guías actuales no lo recomiendan ni tampoco lo descartan como medida terapéutica[1,2,12].

La amitriptilina, antidepresivo tricíclico e inhibidor de la recaptación de serotonina, en un ensayo clínico aleatorizado frente a codeína, demostró superioridad en la variable principal, informe por el paciente del porcentaje en la reducción de la frecuencia y severidad de la tos y en la mejora del cuestionario de calidad de vida específico de la tos, CQLQ[31]. Trece

de 15 (87%) pacientes en el grupo de amitriptilina presentaron mejora de la tos comparado con 1 de 13 (8%) en el grupo de codeína. No se reportaron EA en este ensayo.

La gabapentina que actúa bloqueando un subgrupo de canales del calcio voltaje dependientes y que está dentro de los fármacos recomendados por el panel de expertos de la guía CHEST, también fue investigada en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con 62 pacientes adultos con tos crónica refractaria. Se usaron dosis de hasta 1800 mg diarios. La variable principal del ensayo fue la calidad de vida específica de la tos a través del cuestionario de LCQ. El cambio en la puntuación de LCQ desde la medida basal fue de 2,5 (3,1) media (SD) para gabapentina y 1,1 (4,1) para placebo, p=0,004., lo que se consideró un cambio clínicamente significativo. En cuanto a los EA, el 31% de los pacientes en gabapentina presentó 1 o más EA (principalmente nauseas), frente al 10% en el grupo placebo (p=0,059). Tras la retirada de la gabapentina se produjo una pérdida de la eficacia, lo que apoya su efecto antitusígeno[32].

La pregabalina, de estructura similar a la gabapentina, actúa sobre los canales de calcio y produce una disminución de la liberación de neurotransmisores como glutamato, noradrenalina, y sustancia P. Un ensayo clínico comparando en 40 adultos terapia del habla en combinación con 300 mg diarios de pregabalina frente a la misma terapia con placebo, en pacientes con tos crónica refractaria, encontró que el cambio en la puntuación basal de LCQ, fue de 6,6 (4,5) media (SD) en el grupo asociado a pregabalina frente a 3,3 (2,3) en el de placebo, p=0,024. Además, los efectos de la terapia combinada se mantuvieron hasta 4 semanas después de cesar el tratamiento farmacológico. Los AE en el grupo con pregabalina fueron altos, 75% de los participantes reportaron al menos uno. Visión borrosa, alteraciones cognitivas, vértigo, y ganancia de peso, fueron significativamente superiores en el grupo que asociaba pregabalina; mientras que las alteraciones del sueño y la cefalea fueron significativamente mayores en el grupo que asociaba placebo. La incidencia de EA en este estudio fue muy superior a la del estudio de la gabapentina[33].

Dextrometorfano es probablemente el agente no opioide más utilizado para la tos. Pocos estudios han evaluado su eficacia en tos crónica refractaria y los disponibles utilizaron muestras pequeñas y obtuvieron resultados conflictivos. Debido a la ausencia de ensayos clínicos bien diseñados y con suficiente potencia, tampoco es recomendado ni descartado por las guías disponibles en tos crónica refractaria[1,2,12].

Teniendo en cuenta la información disponible, las guías publicadas como el CHEST Expert Cough Panel recomienda, descartadas causas tratables o habiendo fracasado el tratamiento de las mismas, el uso de gabapentina durante 6 meses y reevaluación del balance riesgo-beneficio antes de prolongar más allá su uso [12]; las Guías ERS recomiendan un curso recortado con dosis bajas de morfina sulfato de liberación prolongada en adultos con tos crónica refractaria; también sugieren pregabalina o gabapentina en adultos con tos crónica refractaria, con dosis bajas y escalada de dosis lenta, asociadas o no a terapia del habla [2]. También el documento de posicionamiento de la British Thoracic Society apoya las dos opciones previas [1]. Las tres guías se publicaron antes de la autorización de gefapixant. Basadas en la información existente gefapixant es una de las nuevas alternativas terapéuticas para la tos crónica refractaria o idiopática, aunque se debe informar a los pacientes de los potenciales efectos sobre el gusto antes de iniciar el tratamiento[23].

En términos generales, gefapixant presentó un perfil de seguridad aceptable, con efectos adversos manejables, aunque con una alta frecuencia de alteraciones del gusto en los pacientes tratados con la dosis de 45 mg dos veces al día.

Aunque gefapixant representa un avance en el tratamiento de la tos crónica refractaria e idiopática, todavía no resuelve completamente varios problemas clave en esta condición. Presenta una eficacia parcial y también variabilidad en la respuesta: no todos los pacientes con tos crónica refractaria responden a gefapixant; en los ensayos COUGH-1 y COUGH-2 aunque hubo una reducción significativa en la frecuencia de la tos, no se consiguió eliminar completamente los síntomas; algunos pacientes mejoran, pero en torno a un 25-30% de pacientes no presentaron beneficios significativos, lo que sugiere que la hipersensibilidad del reflejo tusígeno no es el único mecanismo implicado. Además, la disgeusia es su principal efecto secundario. Por otra parte, gefapixant no aborda todas las causas de tos crónica: lo que significa

que algunos pacientes pueden necesitar combinaciones de tratamiento para obtener una eficacia completa (actualmente no hay resultados de ensayos clínicos con combinaciones de tratamientos).

Faltan estudios a largo plazo (más allá de las 52 semanas) y en poblaciones específicas (poca evidencia en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, ancianos o enfermedades neurológicas). Además, para conocer la eficacia relativa de gefapixant en comparación con otros tratamientos disponibles para la tos crónica se requieren ensayos clínicos que comparen directamente estas opciones. Hasta la fecha no hay ninguno publicado.

Conclusión

Actualmente, el diagnóstico de tos crónica refractaria o idiopática sigue siendo de exclusión, lo que prolonga el tiempo necesario para llegar a establecerlo y la evidencia de alta calidad para el manejo clínico es escasa. El desarrollo de herramientas validadas para evaluar la tos permite también evaluar mejor las terapias dirigidas y, quizás más importante, identificar predictores de la respuesta al tratamiento que podrían guiar la terapia y mejorar la experiencia del paciente.

El desarrollo de antagonistas de P2X3, como las primeras terapias novedosas y eficaces para la tos crónica refractaria o idiopática, tiene el potencial de mejorar sustancialmente la atención de estos pacientes.

Gefapixant es el primer fármaco en su clase, no narcótico y de acción periférica, que se comporta como un antagonista selectivo del receptor P2X3, que también tiene actividad frente al subtipo de receptor P2X2/3. Los receptores P2X3 son canales de iones regulados por el ATP que se encuentran en las fibras C sensitivas del nervio vago en las vías respiratorias. Las fibras C se activan en respuesta a la inflamación o a irritantes químicos. El ATP se libera de las células de la mucosa de las vías respiratorias en condiciones de inflamación. La activación de las fibras C, hacen que el paciente sienta una necesidad de toser, se inicia un reflejo de tos. El bloqueo de la señal que el ATP produce a través de los receptores P2X3 reduce la activación excesiva de los nervios sensitivos y la tos excesiva inducida por el ATP extracelular. Gefapixant es en la actualidad el único fármaco con aprobación en la indicación de tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática.

Su aprobación se ha fundamentado en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo fase III, COUGH-1 y COUGH-2, dos ensayos casi gemelos con diferencias casi exclusivamente en el tiempo de tratamiento de los pacientes (12 semanas vs 24 semanas respectivamente). Gefapixant 45 mg dos veces al día demostró reducciones significativas en la frecuencia de la tos de 24 horas en comparación con el placebo: 18,5% (IC del 95%: 32,9, 0,9) (p=0,041) en COUGH-1; 14,6% (IC del 95%: 26,1, 1,4) (p=0,031) en COUGH-2, aunque la magnitud del efecto relativo se considera moderada (alrededor del 15-18% frente a placebo). Los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y, con mayor frecuencia, estuvieron relacionados con el gusto.

Las guías de tratamiento actuales para tos crónica refractaria o idiopática, proponen un abordaje farmacológico asociado o no a medidas no farmacológicas (como la terapia del habla), cuando no existen causas tratables o ha fracasado su tratamiento, basado en opciones como los cursos recortados con dosis bajas de morfina sulfato de liberación prolongada, o bien de pregabalina o gabapentina comenzando con dosis bajas y con escalada lenta, así como con un control estrecho de los EA en ambos casos. En el caso de la amitriptilina, las mismas guías mencionadas ni apoyan ni descartan su uso, aunque podría utilizarse en caso de fallar las opciones anteriores. Estas guías son anteriores a la aprobación de gefapixant. La aprobación de gefapixant en base a los datos aportados la coloca como una novedosa opción de tratamiento en casos de tos crónica refractaria o idiopática, refrendada en ensayos clínicos, y posicionándose al mismo nivel que las opciones propuestas por las guías.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

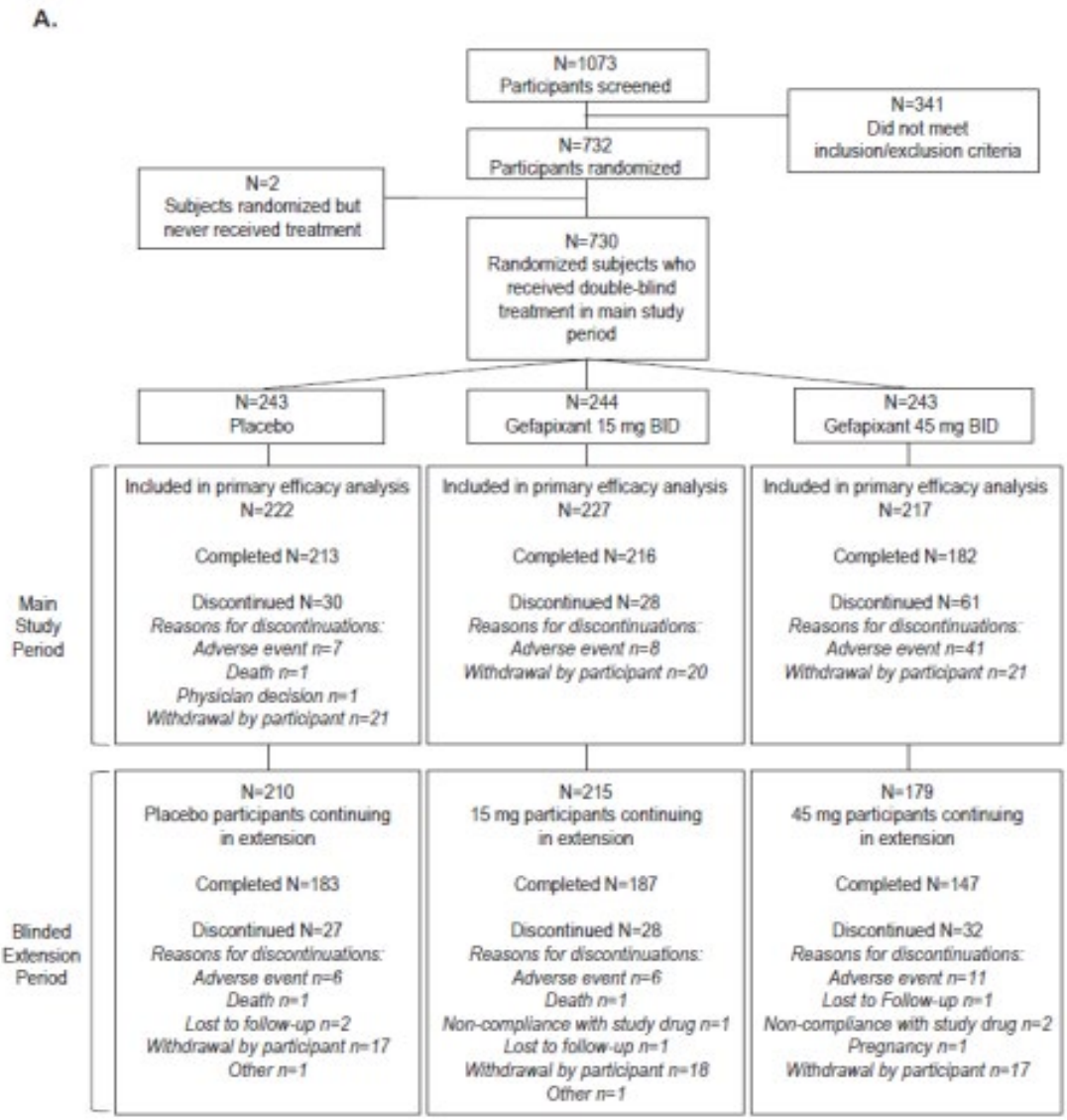
Mª Blanca Sánchez. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG),el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Diagramas CONSORT que muestran la disposición de los participantes para la COUGH-1 (A) y la COUGH-2 (B). El periodo principal del estudio para la COUGH-1 fue de 12 semanas, con un periodo de extensión ciego de 40 semanas. El periodo principal del estudio para la COUGH-2 fue de 24 semanas, con un periodo de extensión ciego de 28 semanas [16].



B.

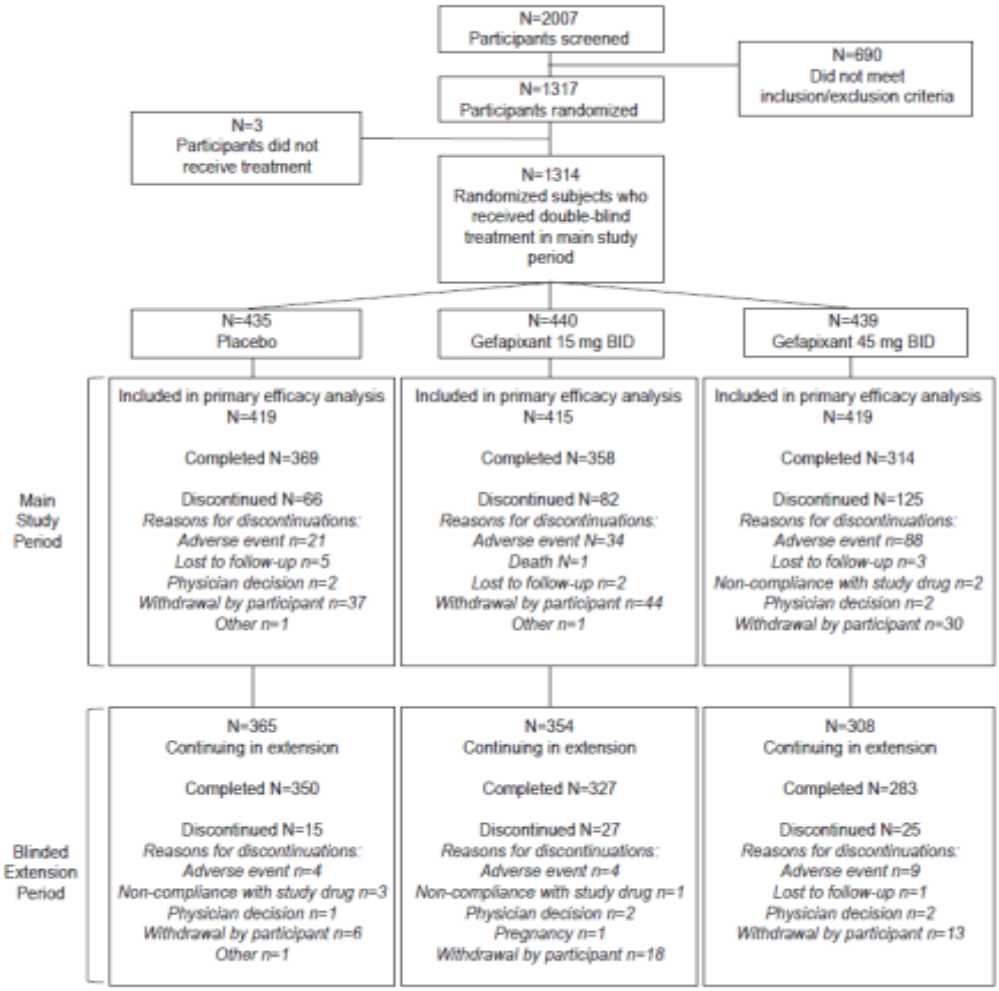

N=2007
Participants screened
N=690
Did not meet inclusion/exclusion criteria
N=1317
Participants randomized
N=3
Participants did not receive treatment
N=1314
Randomized subjects who received double-blind treatment in main study period
N=435
Placebo
N=440
Gefapixant 15 mg BID
N=439
Gefapixant 45 mg BID
Main Study Period
Included in primary efficacy analysis
N=419
Completed N=369
Discontinued N=66
Reasons for discontinuations:
Adverse event n=21
Lost to follow-up n=5
Physician decision n=2
Withdrawal by participant n=37
Other n=1
Included in primary efficacy analysis
N=415
Completed N=358
Discontinued N=82
Reasons for discontinuations:
Adverse event N=34
Death N=1
Lost to follow-up n=2
Withdrawal by participant n=44
Other n=1
Included in primary efficacy analysis
N=419
Completed N=314
Discontinued N=125
Reasons for discontinuations:
Adverse event n=88
Lost to follow-up n=3
Non-compliance with study drug n=2
Physician decision n=2
Withdrawal by participant n=30
Blinded Extension Period
N=365
Continuing in extension
Completed N=350
Discontinued N=15
Reasons for discontinuations:
Adverse event n=4
Non-compliance with study drug n=3
Physician decision n=1
Withdrawal by participant n=6
Other n=1
N=354
Continuing in extension
Completed N=327
Discontinued N=27
Reasons for discontinuations:
Adverse event n=4
Non-compliance with study drug n=1
Physician decision n=2
Pregnancy n=1
Withdrawal by participant n=18
N=308
Continuing in extension
Completed N=283
Discontinued N=25
Reasons for discontinuations:
Adverse event n=9
Lost to follow-up n=1
Physician decision n=2
Withdrawal by participant n=13

Tabla A1: Resultados de frecuencia de la tos durante 24 horas con gefapixant 45 mg dos veces al día (COUGH-1 y COUGH-2) [16].

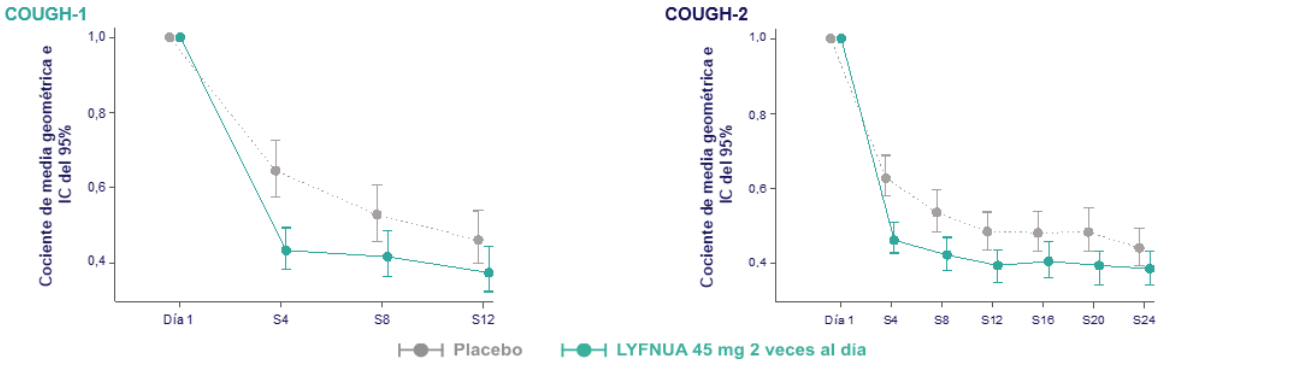
Variable evaluada en el estudio	Placebo N	Tratamiento estudiado N	RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	p
Frecuencia de la tos Toses por hora Semana 12 (COUGH-1)	243	243	-18,52 % (-32,76; -1,28)	0,036
Frecuencia de la tos Toses por hora Semana 24 (COUGH-2)	435	439	-13,29% (-24,74; -0,10)	0,048

N = Número de sujetos incluidos en el análisis.

IC = intervalo de confianza.

*Los valores de referencia ausentes se imputaron en función del sexo y la región, seguidos de una imputación múltiple de los datos ausentes (m = 50 conjuntos de datos imputados) para todas las visitas de seguimiento que utilizaban el tratamiento, el sexo, la región y las otras visitas de seguimiento como covariables. Después de la imputación, se realizó un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) en el punto temporal de interés, ajustando las covariables de tratamiento, la situación inicial, el sexo y la región.

Figura A2. análisis de la frecuencia de la tos durante 24 horas a lo largo del tiempo con Lyfnua 45 mg dos veces al día (COUGH-1 y COUGH-2) [16, 17]



LYFNUA® 45 mg dos veces al día vs. placebo en la semana 12

Reducción del 61% con respecto al basal con LYFNUA® 45 mg vs. reducción del 55% con placebo

-18,52% (IC 95%, -32,76, -1,28)*

(P=0,036)

LYFNUA® 45 mg dos veces al día vs. placebo en la semana 24:

Reducción del 63% con respecto al basal con LYFNUA® 45 mg vs. reducción del 57% con

-13,29% (IC 95%, -24,74, -0,10)*

(P=0,048)

*Los valores de referencia ausentes se imputaron en función del género y la región, seguidos de una imputación múltiple de los datos ausentes (m = 50 conjuntos de datos imputados) para todas las visitas de seguimiento que utilizaban el tratamiento, el género, la región y las otras visitas de seguimiento como covariables. Después de la imputación, se realizó un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) en el punto temporal de interés, ajustando las covariables de tratamiento, la situación inicial, el género y la región.

IC, Intervalo de confianza; S, semana.

Tabla A2. Calidad de vida específica de la tos con Lyfnua 45 mg dos veces al día (COUGH-2): proporción de pacientes con un aumento ≥ 1,3 puntos con respecto al valor inicial en la puntuación total del LCQ en la semana 24 [16].

	Lyfnua N (439)	**Placebo N (435)**
Pacientes con respuesta (%)*	75,7	68,1
Cociente de posibilidades estimado frente a placebo (IC del 95%)†	1,46 (1,07; 1,99)	
Diferencia estimada frente a placebo (IC del 95%)	7,63 (1,34; 13,76)	
Valor de P	**0,016**	

N = Número de sujetos con datos disponibles en la semana 24.

*Porcentaje de pacientes con respuesta en la semana 24. El número de pacientes con respuesta se calculó utilizando un promedio de imputaciones múltiples; hubo aproximadamente 332 y 296 pacientes con respuesta en el grupo de Lyfnua y placebo, respectivamente.

IC = intervalo de confianza. LCQ = Leicester Cough Questionnaire (Cuestionario de tos de Leicester).

†Los valores de referencia ausentes se imputaron en función del sexo y la región, seguidos de una imputación múltiple de los datos ausentes (m = 50 conjuntos de datos imputados) para todas las visitas de seguimiento que utilizaban el tratamiento, el sexo, la región y las otras visitas de seguimiento como covariables. Después de la imputación, se realizó una regresión logística sobre las puntuaciones dicotómicas en el punto temporal de interés, ajustando las covariables del tratamiento, la puntuación total inicial (continua) del LCQ, el sexo y la región.

Tabla A3. Sujetos con eventos adversos específicos (incidencia ≥ 5 % en uno o más grupos de tratamiento) grupo de seguridad en ensayos COUGH-1 y COUGH-2 durante el período de 52 semanas de todos los sujetos tratados [14].

Evento Adverso	Placebo	Gefapixant 15 mg dos veces al día	Gefapixant 45 mg dos veces al día
Sujetos	n % 675	n % 686	n % 683
-con uno o más eventos adversos específicos	533 (79,0)	559 (81,5)	607 (88,9)
Desórdenes Gastrointestinales	172 (25,5)	203 (29,6)	250 (36,6)
-Diarrea	32 (4,7)	42 (6,1)	39 (5,7)
-Boca seca	17 (2,5)	22 (3,2)	45 (6,6)
-Naúsea	45 (6,7)	34 (5,0)	64 (9,4)
Desórdenes generales	62 (9,2)	59 (8,6)	91 (13,3)
Infecciones e Infectaciones	334 (49,5)	348 (50,7)	315 (46,1)
-Bronquitis	35 (5,2)	40 (5,8)	29 (4,2)
-Influenza	43 (6,4)	38 (5,5)	35 (5,1)
-Nasofaringitis	121 (17,9)	140 (20,4)	120 (17,6)
-Infección tracto respiratorio alto	36 (5,3)	56 (8,2)	43 (6,3)
-Infección urinaria	34 (5)	48 (7,0)	28 (4,1)
Intoxicación y complicaciones de los procedimientos	86 (12,7)	82 (12,0)	79 (11,6)
Trastornos metabólicos y de nutrición	32 (4,7)	27 (3,9)	56 (8,2)
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	157 (23,3)	144 (21,0)	124 (18,2)
Sistema nervioso	175 (25,9)	240 (35,0)	468 (68,5)
-Disgeusia	36 (5,3)	78 (11,4)	281(41,1)
-Ageusia	6 (0,9)	16 (2,3)	100 (14,6)
-Hipogeusia	4 (0,6)	22(3,2)	73 (10,7)
-cefalea	98 (14,5)	108 (15,7)	99 (14,5)
Desordenes psiquiatricos	23 (3,4)	35 (5,1)	34 (5)
Renales y urinarios	35 (5,2)	45 (6,6)	46 (6,7)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	147 (21,8)	146 (21,3)	182 (26,6)
Cutáneos y del sistema conectivo	64 (9,5)	47 (6,9)	63 (9,2)

Tabla A4. Características diferenciales entre los comparadores relevantes en la indicación de tos crónica refractaria o idiopática.

Nombre	Gefapixant[1]	Morfina de liberación prolongada [2]	Gabapentina[3]	Pregabalina[4]	Amitriptilina[5]
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película	Cápsulas duras Comprimidos recubiertos con película	Cápsulas duras Comprimidos recubiertos con película	Cápsulas duras Comprimidos recubiertos con película
Posología	45 mg/12h. Vía oral No requiere titulación.	Inicio: 5 a 10 mg/día. Sin respuesta en 1-2 semanas, retirar. Si hay respuesta titular a la mínima dosis eficaz (no superar 10 mg/12h) Vía oral.	Inicio: 100 mg/8h y titulado de dosis (cada 3-7 días). Dosis habitual eficaz 900-1800 mg/día repartidos en 2 o 3 tomas. Vía oral.	Inicio: 25 mg/12h e incrementar lentamente (cada 5-7 días según tolerancia). Dosis habitual eficaz: 75 mg/12h (dosis máxima 150 mg/12h) Vía oral.	5-10 mg/24h por la noche. Se puede titular a 20-30 mg/24h por la noche. Vía oral.
Indicación aprobada en FT o no	SI	NO	NO	NO	NO
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Disgeusia, Ageusia, hipogeusia **Frecuentes**: Mareo, cefalea, nauseas, diarrea, dispepsia, boca seca, insomnio,	**Muy frecuentes:** Mareo, Somnolencia, cefalea. **Frecuentes:** Confusión, irritabilidad, insomnio,ataxia, temblor, estreñimiento, distensión abdominal	**Muy Frecuentes:** Somnolencia, mareos, ataxia, **Frecuentes:** Leucopenia, aumento del apetito, confusión, ansiedad, inestabilidad emocional,cefalea, coordinación anormal, alteraciones visuales, vértigo, HTA	**Muy frecuentes:** Mareos, somnolencia, cefalea. **Frecuentes:** Aumento del apetito, confusión, irritabilidad, desorientación, alteración de la memoria, temblor, visión borrosa, diplopía, vértigo, vómitos, estreñimiento.	**Muy frecuentes:** Somnolencia, temblor, mareos, cefalea, letargia, disartria. Alteraciones de la acomodación, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento, hiperhidrosis, aumento de peso. Frecuentes:

					Confusión, disgeusia, midriasis, bloqueos cardiacos, anomalías del QT, hiponatremia
Conveniencia*	Aprobación posterior a las guías previas. Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (2024): R	CHEST guidelines (2018): D ERS guidelines (2020): R British Thoracic Society (2023): R Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (2024): R	CHEST guidelines (2018): R ERS guidelines (2020): R British Thoracic Society (2023): R Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (2024): R	CHEST guidelines (2018): R ERS guidelines (2020): R British Thoracic Society (2023): R Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (2024): R	CHEST guidelines (2018): ND/NR ERS guidelines (2020): ND/NR British Thoracic Society (2023): ND/NR Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (2024): R*

[1] Ficha técnica Gefapixant (Lyfnua®). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211613002/FT_1211613002.html

[2] Ficha técnica Morfina MST de liberación prolongada. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57898/FichaTecnica_57898.html

[3] Ficha técnica Gabapentina. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69823/FichaTecnica_69823.html

[4] Ficha técnica Pregabalina. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79804/FichaTecnica_79804.html

[5] Ficha técnica amitriptilina. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86623/FT_86623.html

Posicionamento en guías: D: desaconsejada; R: recomendada; ND/NR: No desaconsejada/No recomendada; R. Recomendada con baja calidad de la evidencia.

Referencias

1. Parker, S. M. *et al.* British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults. *Thorax* 78, (2023).
2. Morice, A. H. Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal* 55, (2020).
3. Song, W. J. *et al.* The global epidemiology of chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* vol. 45 Preprint at https://doi.org/10.1183/09031936.00218714 (2015).
4. Chamberlain, S. A. F. *et al.* The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. *Lung* 193, (2015).
5. Song, W. J. *et al.* Defining chronic cough: A systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 8, (2016).
6. Domínguez-Ortega, J. *et al.* Prevalence of chronic cough and patient characteristics in adults in Spain: A population-based cross-sectional survey. *Chron Respir Dis* 19, (2022).
7. Ford, A. C., Forman, D., Moayyedi, P. & Morice, A. H. Cough in the community: A cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 61, (2006).
8. Millqvist, E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 24, (2011).
9. Bali, V. *et al.* Chronic cough: more than just a persistent cough: a systematic literature review to understand the impact of chronic cough on quality of life. *Quality of Life Research* vol. 33 Preprint at https://doi.org/10.1007/s11136-023-03556-1 (2024).
10. Morice, A. H. *et al.* Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal* 44, (2014).
11. Bali, V. *et al.* Systematic literature review of treatments used for refractory or unexplained chronic cough in adults. *Annals of Thoracic Medicine* vol. 19 Preprint at https://doi.org/10.4103/atm.atm_105_23 (2024).
12. Irwin, R. S. *et al.* Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 153, (2018).
13. Matera, M. G., Rogliani, P., Page, C. P., Calzetta, L. & Cazzola, M. The discovery and development of gefapixant as a novel antitussive therapy. *Expert Opin Drug Discov* (2024) doi:10.1080/17460441.2024.2391902.
14. European Medicines Agency (EMA). *Lyfnua. Assesment Report*. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyfnua (2023).
15. Smith, J. A. The Therapeutic Landscape in Chronic Cough. *Lung* vol. 202 Preprint at https://doi.org/10.1007/s00408-023-00666-y (2024).
16. McGarvey, L. P. *et al.* Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 399, (2022).
17. CIMA. FICHA TECNICA LYFNUA 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211613002/FT_1211613002.html.
18. Birring, S. S. *et al.* Efficacy and safety of gefapixant in women with chronic cough and cough-induced stress urinary incontinence: a phase 3b, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 12, 855–864 (2024).
19. McGarvey L, Sher M, Shvarts YG, Lu S, Wu WC, Xu P, Schelfhout J, LaRosa C, Nguyen AM, Reyfman PA, Afzal AS. The Efficacy and Safety of Gefapixant in a Phase 3b Trial of Patients with Recent-Onset Chronic Cough. Lung 6;201, (2023).
20. Kum, E. *et al.* Efficacy and Tolerability of Gefapixant for Treatment of Refractory or Unexplained Chronic Cough: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA* 330, (2023).
21. Chuang, M. H. *et al.* Efficacy and safety of gefapixant for chronic cough: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Respiratory Review* vol. 32 Preprint at https://doi.org/10.1183/16000617.0219-2022 (2023).

22. Ramadan, A. *et al.* Safety and efficacy of P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: A systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* vol. 83 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102252 (2023).

23. Satia, I., Hassan, W., McGarvey, L. & Birring, S. S. The Clinical Approach to Chronic Cough. *J Allergy Clin Immunol Pract* doi:10.1016/J.JAIP.2024.11.004 (2024).

24. Slinger C, Mehdi SB, Milan SJ, et al. Speech and language therapy for management of chronic cough. Cochrane Database Syst Rev 7:CD013067 (2019)

25. Mohammed S, Steer J, Ellis J, et al. Nonpharmacological cough control therapy for chronic refractory cough and cough associated with underlying lung disease. ERJ Open Res 6:00243-2019 (2020).

26. Irwin RS, Frech CL, Chang AB, Altman KW. CHEST Expert Cough Panel. Classification of cough as a symptom in adult and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. Chest 153: 196-209 (2018)

27. Visca D, Beghe B, Fabbri LM, Papi A, Spanevello A. Management of chronic refractory cough in adults. Eur J Intern Med 81: 4616 (2020).

28. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. BMJ 351:h5590 doi: 10.1136/bmj.h5590 (2015).

29. Smith J, Owen E, Earis J, et al. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 117:831–5 (2006).

30. Al-Sheklly B, Mitchell J, Issa B, et al. S35 randomised control trial quantifying the efficacy of low dose morphine in a responder group of patients with refractory chronic cough. Thorax A24–5 (2017).

31. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. Laryngoscope 116:2108–12 (2006).

32. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 380:1583–9 (2012).

33. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. Chest 149:639–48 (2016).