

Eficacia de la Linaclotida en el Síndrome de Intestino Irritable con Constipación

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

A Review of the Clinical Efficacy of Linacotide in Irritable Bowel Syndrome With Constipation

de
Johnston J, Shiff S, Quigley E

integrantes de
Forest Research Institute, Jersey, EE.UU.; Cork University Hospital, Cork, Irlanda

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por
Current Medical Research and Opinion
29(2):149-160, Feb 2013

La presencia de dolor o malestar abdominal es el principal criterio de Roma III para definir el síndrome de intestino irritable. La linaclotida es un fármaco nuevo para manejar este cuadro y se asocia con mayor secreción de fluidos, tránsito acelerado y reducción de la hipersensibilidad visceral, con alivio de los síntomas abdominales (especialmente el dolor), además de la constipación.

Introducción y métodos

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los cuadros gastrointestinales funcionales más frecuentes a nivel mundial; mediante los criterios de Roma II se puede clasificar en subtipos según la consistencia de las deposiciones (con los criterios de Bristol): SII con constipación, SII con diarrea, SII mixto y SII inespecífico (sin anomalías considerables en la consistencia de las deposiciones). Existen pruebas de que el SII es una alteración prevalente (6.2% a 12% en países de Europa Occidental y 3% a 20.4% en América del Norte) y persistente; en un registro se observó que hasta 67% de los individuos adultos sintomáticos al inicio siguen presentando los síntomas diez años después. En los pacientes con SII hay reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, en forma proporcional a la gravedad de los síntomas.

El patrón típico de esta enfermedad son los síntomas crónicos y recidivantes, y parte de los criterios de diagnóstico incluyen la presencia de síntomas durante por lo menos seis meses con no menos de tres días al mes de síntomas en los últimos tres meses. El objetivo de la presente revisión es resumir la definición de SII con constipación, las terapias disponibles y los estudios que evalúan la eficacia de la linaclotida para el manejo de este cuadro.

La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa tipo C que fue aprobada recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para tratar adultos con SII con constipación (dosis de 290 µg) y constipación crónica idiopática (dosis de 145 µg). Fue aprobada también por la Agencia Europea de Medicamentos para tratar el SII con constipación moderado a grave en adultos, con dosis de 290 µg.

En bases de datos informatizadas se realizó una revisión integral, mediante búsqueda bibliográfica, de definiciones de SII con constipación, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas disponibles para tratar los síntomas. También se buscó información en congresos de sociedades importantes de gastroenterología.

Diagnóstico de SII con constipación

El SII con constipación se asocia con síntomas crónicos y recidivantes, pero su etiología precisa es desconocida. Además de constipación, los pacientes tienen otros síntomas abdominales,

puesto que el SII se caracteriza por dolor o malestar abdominal, en ocasiones con hinchazón, y por lo menos dos de los siguientes criterios: mejoría de los síntomas con la defecación y aparición de los síntomas relacionada con cambios en la frecuencia o la forma de las deposiciones, o ambas. Es posible que el dolor o el malestar se deban a hipersensibilidad visceral, y si bien en otros cuadros puede haber también dolor, como en la constipación funcional, no se cumplen los criterios de SII con constipación.

Se considera que hay respuesta al tratamiento en los pacientes con este cuadro cuando se cumplen dos criterios en la misma semana durante por lo menos el 50% de las semanas en tratamiento: mejoría de por lo menos 30% con respecto al inicio en cuanto al promedio semanal de los puntajes diarios del peor dolor abdominal de las últimas 24 horas, y mejoría de por lo menos una deposición espontánea completa por semana, en comparación con el inicio del tratamiento. Se definen las deposiciones espontáneas como aquellas que aparecen sin necesidad de utilizar laxantes, enemas o supositorios en las 24 horas previas, y son completas cuando se asocian con sensación de evacuación completa. La FDA considera que el principal objetivo del tratamiento debe ser eliminar el dolor abdominal, mientras que en la agencia europea se incluye además el malestar abdominal.

Tratamiento de la constipación y el dolor

Históricamente siempre se han utilizado laxantes para tratar los síntomas de constipación crónica asociados con el SII con constipación, pero la información disponible es insuficiente para que el Colegio Estadounidense de Gastroenterología haga una recomendación definitiva sobre la eficacia de este tipo de compuestos (si bien existen pruebas de que el *psyllium* podría ser moderadamente eficaz). En el Reino Unido se sugiere utilizar laxantes para tratar la constipación asociada con el SII, pero se desaconseja utilizar lactulosa, puesto que podría exacerbar los síntomas de SII. En Alemania se recomienda usar fibra, como agente soluble en agua que se gelifica, y laxantes osmóticos y estimulantes. En España, las guías de tratamiento establecen que es adecuado tratar los síntomas de constipación por SII con fibra soluble, pero no consideran

que mejore los síntomas generales, y la fibra no soluble no es recomendable en estos casos. En Suecia se sugiere utilizar fibra, agentes que forman volumen, probióticos y laxantes. Existen pruebas de que el polietilenglicol podría ser eficaz para mejorar la frecuencia de deposiciones, pero no para tratar el dolor abdominal.

En cuanto al tratamiento del dolor, el aceite de hierbabuena es más eficaz que el placebo para aliviar este síntoma en sujetos con SII, al igual que fármacos antiespasmódicos como la hioscina, el cimetropio y el pinaverio. En un período de 15 semanas de tratamiento y 10 semanas de seguimiento posterior el uso de otilonio fue bien tolerado y eficaz para mejorar la frecuencia de dolor abdominal en pacientes con SII, al igual que la alverina en combinación con la simeticona. Pese a que no existen pruebas suficientes sobre la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de los antiespasmódicos, la mayoría de las guías recomiendan su uso, algunas en combinación con medidas dietéticas y modificación del estilo de vida, como primera línea de tratamiento del SII. Se sugiere que los pacientes con constipación eviten consumir antiespasmódicos con propiedades anticolinérgicas, que podrían empeorar el cuadro. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas de SII y parecen reducir el dolor abdominal, pero algunos de los primeros tienen propiedades anticolinérgicas. Este tipo de fármacos están recomendados como segunda línea de tratamiento del SII, y se deben tener en cuenta los efectos adversos potenciales asociados con su uso. Los ISRS podrían estar indicados especialmente en sujetos con SII con constipación dolorosa y que tienen comorbilidades psiquiátricas. Es posible que estos fármacos impacten en los desencadenantes psicológicos del SII, pero el mecanismo de acción exacto en esta patología no es claro aún. Es posible que la paroxetina se asocie con mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud en individuos con SII, pero no existen pruebas de que la fluoxetina sea útil. Otros compuestos antinociceptivos que podrían ser eficaces son la gabapentina, la pregabalina, la duloxetina y la venlafaxina.

Linaclotida

La linaclotida se une a la guanilato ciclasa C en la superficie luminal de las células del epitelio gastrointestinal, y estimula la producción intracelular de guanosín monofosfato cíclico, lo que se asoció con mayor secreción de fluidos y tránsito gastrointestinal acelerado. Además, este fármaco reduce la hipersensibilidad visceral en modelos con roedores de dolor visceral posinflamatorio e inducido por estrés, posiblemente por modulación de la actividad de los nervios aferentes (con atenuación de la actividad de los nociceptores).

En ensayos clínicos en fases II y III controlados con placebo se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la linaclotida en sujetos con SII y constipación; el uso del fármaco durante cinco días, en dosis de 100 o 1 000 µg, se asoció con aceleración del tránsito colónico en comparación con placebo ($p = 0.015$),

y en dosis de 72, 145, 290 o 579 µg se relacionó con mejoría en el dolor abdominal en comparación con placebo ($p < 0.05$). También se observó mejoría en el malestar abdominal, la hinchazón y la función intestinal cuando se administró el fármaco. En dos estudios en fase III se incluyeron más de 800 pacientes; en uno de ellos se detectó que había respuesta en el 33.6% y el 21.0% de quienes recibieron 290 µg de linaclotida y placebo, respectivamente, con un número necesario a tratar (NNT) de 8.0 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5.4 a 15.5; $p < 0.0001$), mientras que en la otra investigación estos porcentajes fueron 33.7% y 13.9%, respectivamente, con un NNT de 5.1 (IC 95%: 3.9 a 7.1; $p < 0.0001$). En el segundo ensayo, se observó respuesta a partir de las 13 semanas en un 32.4% y un 13.2% de los pacientes que recibieron el fármaco y placebo, respectivamente (NNT de 5.2, IC 95%: 4.0 a 7.3; $p < 0.0001$), y tras 26 semanas había 47% y 25% de reducción del peor dolor abdominal en los dos grupos, respectivamente. En todas las semanas se detectó mayor reducción porcentual en el peor dolor abdominal en quienes fueron tratados con linaclotida, en comparación con placebo ($p < 0.001$). En otra investigación se halló que había mejoría considerable o completa en los síntomas en el 48.2% y el 24.8% de los individuos que recibieron linaclotida y placebo, respectivamente.

Este fármaco parece aliviar el dolor abdominal y otros síntomas; los pacientes con dolor grave experimentan hasta 32.1% de mejoría durante el tratamiento, en comparación con 18.7% en quienes reciben placebo ($p < 0.0001$). La mejoría en el dolor abdominal parece estar influida (hasta en un 10%) por el número y el momento de las deposiciones espontáneas y completas más recientes, pero incluso cuando se controla esta variable en el análisis quienes reciben el fármaco sienten más alivio, en comparación con el placebo. La linaclotida en general es bien tolerada, y el efecto adverso más frecuentemente informado asociado con su uso fue diarrea (20% contra 3% en quienes reciben placebo), en general, desde las primeras dos semanas de tratamiento; en un estudio ésta fue la causa de que 5% de los pacientes abandonaran el tratamiento. Otros efectos adversos informados en 2% a 7% de los pacientes fueron dolor abdominal, flatulencia, cefaleas, gastroenteritis viral y distensión abdominal.

Conclusión

La presencia de dolor o malestar abdominal es el principal criterio de Roma III para definir SII, y se enfatiza la relación entre éste y las deposiciones, como síntoma que distingue el SII con constipación de otros tipos de constipación. Las estrategias para tratar esta enfermedad no suelen considerar el dolor abdominal, por lo que muchos pacientes no están conformes con que se trate únicamente la constipación. La linaclotida es un fármaco nuevo para manejar este cuadro que se asoció con mayor secreción de fluidos, tránsito acelerado y reducción de la hipersensibilidad visceral, con mejoría de los síntomas abdominales (especialmente del dolor) además de la constipación.