

# Efectos Beneficiosos y Mecanismo de Acción de la Linaclotida en los Síntomas Gastrointestinales de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado

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

**Linaclotide Inhibits Colonic Nociceptors and Relieves Abdominal Pain Via Guanylate Cyclase-C and Extracellular Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate**

de

**Castro J, Harrington A, Brierley S y colaboradores**

integrantes de

**The University of Adelaide, North Adelaide, Australia**

El artículo original, compuesto por 24 páginas, fue editado por

**Gastroenterology**

145(6):1334-1346, Dic 2013

***El síndrome de intestino irritable es una enfermedad crónica y funcional, que cursa con dolor abdominal e incomodidad, asociado con hábitos intestinales alterados. En esta investigación en fase III se evaluaron estos efectos y el mecanismo de acción de linaclotida en ratones y pacientes con síndrome de intestino irritable.***

## Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad crónica, funcional, del sistema gastrointestinal, con prevalencia elevada, de entre el 7% y 14%, en la población norteamericana. Este trastorno se caracteriza por dolor abdominal y malestar, asociado con hábitos intestinales alterados. A su vez, puede clasificarse como SII con constipación, SII con diarrea o SII con alternancia entre ambas. El dolor abdominal es una característica clínica patognomónica y el síntoma de tratamiento de mayor dificultad. La hipersensibilidad de los aferentes colónicos contribuye a la aparición y el mantenimiento del dolor visceral en este síndrome.

Existen escasos tratamientos para el SII, por lo que se requieren nuevas opciones terapéuticas. La linaclotida es un agonista sintético de la guanilato ciclasa-C (GCC), con mínima absorción sistémica, que reduce el dolor y otros síntomas asociados con el SII con constipación. Este fármaco pertenece a la familia de los péptidos hormonales que regulan los líquidos intestinales y la homeostasis hidroelectrolítica al inducir la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) mediado por la GCC. En estudios en fase II y III se ha detectado la aceleración del tránsito colónico, con mejoría del dolor abdominal y de la constipación, asociada con el uso de linaclotida en pacientes con SII con constipación y en aquellos con constipación crónica idiopática. Sin embargo, su mecanismo exacto de acción aún permanece desconocido.

Los autores de esta investigación plantearon que la linaclotida, junto a su efector celular intestinal, el GMPc, podrían ser los responsables de la inhibición de los nociceptores colónicos, cuyo efecto sería aun superior en casos de hipersensibilidad visceral crónica. En la presente investigación, y por primera vez, los investigadores evaluaron el dolor abdominal en pacientes con SII luego de 26 semanas de tratamiento con linaclotida, en comparación con un grupo control.

## Pacientes y métodos

Los efectos de linaclotida se determinaron sobre los aferentes sensoriales en ratones sanos y con hipersensibilidad visceral crónica. Para ello, la hipersensibilidad se indujo en los animales mediante la administración intracolónica de ácido trinitroben-

ceno-sulfónico. Durante la investigación se evaluó la transmisión del dolor, mediante el registro de la activación de las neuronas del asta posterior de la médula espinal, en respuesta al estímulo nocivo causado por la distensión cororrectal. Se administró a los ratones un enema de solución salina o de 1 000 nM de linaclotida y, 5 minutos después, con anestesia, se introdujo un balón por vía transanal y se insufló a 80 mm Hg por 10 segundos. La maniobra se repitió 5 veces en ratones sanos y en aquellos con hipersensibilidad intestinal inducida. El umbral de respuesta de los nociceptores espláncnicos se evaluó en preparados con la mucosa intacta y en otro grupo en el que se removió la mucosa colónica. Los animales fueron sacrificados mediante la administración de una sobredosis de anestésicos y se extirpó la columna vertebral toracolumbar, que fue criopreservada.

Los niveles de ARN mensajero de la GCC en tejidos del ratón se determinaron utilizando los métodos de reacción en cadena de la ADN polimerasa transcriptasa inversa y de hibridación *in situ*. Se utilizaron líneas de células intestinales humanas para determinar la liberación de la GCC y el 3'5'- GMPc inducida por linaclotida. Las líneas celulares humanas fueron estimuladas durante una hora con el fármaco en estudio en presencia o en ausencia de probenecid, un inhibidor del transportador de GMPc. Las concentraciones de GMPc se determinaron por cromatografía de líquidos por espectroscopia de masa.

Los autores realizaron un análisis *post hoc* de la información a partir de un estudio en fase III, en paralelo y a doble ciego. En éste, 805 pacientes con SII fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos. En uno de éstos, los pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 290 µg de linaclotida durante 26 semanas, mientras que los pertenecientes al otro grupo recibieron placebo por vía oral. Los síntomas gastrointestinales, incluido el dolor abdominal, fueron evaluados según los criterios establecidos por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. en mayo de 2012.

## Resultados

En ratones, la linaclotida inhibe los nociceptores colónicos con gran eficacia durante la hipersensibilidad visceral crónica. La administración intracolónica de la droga reduce la trans-

misión de las señales del dolor, producido por la distensión colorrectal, hacia la médula espinal. Los autores investigaron si la linaclotida afectó también la sensibilidad mecánica de los nociceptores colónicos en ratones sanos e informaron que una dosis de 100 nM a 1 000 nM de este fármaco, aplicada sobre la superficie del epitelio mucoso, reduce la respuesta de los nociceptores colónicos ante una estimulación mecánica, en forma dependiente de la dosis. Así, los investigadores detectaron, mediante estudios de hibridación *in situ*, la existencia de GCC en la mucosa colónica, pero no en las neuronas de la médula espinal ni de los ganglios de la raíz dorsal espinal, por lo que el sitio de acción de la linaclotida no parece ser las células neuronales sino la propia mucosa colónica. Este efecto también es inducido por otros agonistas de la GCC, como la uroguanilina. El GMPc, efector de la GCC, fue liberado luego de la administración de linaclotida, en tanto que los nociceptores colónicos resultaron inhibidos. Los efectos de linaclotida no pudieron observarse en ratones sin expresión de GCC y se previenen mediante la inhibición de los transportadores de GMPc o ante la remoción de la mucosa.

En el grupo en el que se administró la linaclotida, el 70% de los pacientes presentó al menos un 30% de reducción del dolor abdominal, mientras que esta disminución se detectó sólo en el 50% de los pacientes pertenecientes al grupo control. Los autores plantearon la existencia de un mecanismo específico de analgesia, por lo que sugirieron que la linaclotida podría ser beneficiosa no solamente en el SII sino, también, ante la presencia de otros síntomas sensoriales abdominales.

### Discusión

Los autores informaron la existencia de analgesia por un mecanismo de acción directo causado por la linaclotida sobre los nociceptores colónicos, de amplia distribución intestinal, a partir de una cascada molecular que involucra al GMPc extracelular, mediado por la GCC. Esta vía no se informó previamente y sugiere que linaclotida ejerce sus efectos beneficiosos

directamente sobre los síntomas sensoriales abdominales, en forma independiente de la mejoría en la frecuencia del peristaltismo y la función intestinal. Por lo tanto, la linaclotida inhibe la respuesta de los nociceptores espláncnicos ante los estímulos mecánicos. Estos receptores se tornan hiperexcitables y con mayor sensibilidad ante los estímulos sensoriales mecánicos, en pacientes con SII. Los autores, mediante estudios *in vivo* en ratones, informaron una reducción en la activación de las neuronas en ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, que se correlacionó con estudios preclínicos previos, que informaron que linaclotida reduce la hipersensibilidad colónica en diferentes modelos de dolor visceral, inflamatorio y no inflamatorio.

En el estudio en fase III llevado a cabo en esta investigación, los expertos comunicaron una reducción del dolor abdominal superior al 30% en más del 50% de los pacientes con SII tratados con linaclotida durante 3 semanas y en el 70% de los sujetos luego de 26 semanas de tratamiento. Asimismo, se demostró que linaclotida utiliza una vía de señalización mediada por la GCC, cuya expresión se encuentra predominantemente en la mucosa gastrointestinal. La administración exógena de GMPc causa una inhibición aun mayor de los nociceptores que la linaclotida. Este fármaco, en lugar de ejercer su acción directamente sobre los nociceptores, se une y activa a la GCC en la superficie luminal de las células del epitelio intestinal.

### Conclusiones

En el presente estudio, los autores refieren haber identificado el mecanismo de analgesia de la linaclotida. Este fármaco activa la GCC expresada en las células epiteliales de la mucosa y, de esta manera, aumenta la producción y la liberación extracelular del segundo mensajero del GMPc, que actúa sobre los nociceptores, inhibiéndolos y reduciendo la nocicepción. Este hallazgo incrementa la comprensión sobre cómo la liberación, de ciertos mediadores como el GMPc, en el epitelio de la mucosa gastrointestinal repercute sobre la percepción sensorial visceral.