

Linaclotida en el Tratamiento del Dolor Visceral

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Guanylate Cyclase-C/cGMP: An Emerging Pathway in the Regulation of Visceral Pain

de
Hannig G, Tchernychev B, Silos-Santiago I y colaboradores

integrantes de
Ironwood Pharmaceuticals, Cambridge, EE.UU.

El artículo original fue editado por
Frontiers in Molecular Neuroscience
7(31), Abr 2014

La vía de la guanilato ciclasa-C/cGMP ha surgido como un nuevo mecanismo de regulación del dolor visceral. La linaclotida, un agonista selectivo de la guanilato ciclasa-C ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento del dolor abdominal del síndrome del intestino irritable.

Introducción y objetivos

La guanilato ciclasa-C (GC-C) es un receptor transmembrana de tipo I, con actividad enzimática intrínseca, que pertenece a una familia de enzimas que responden a diversas señales, y actúan como catalizadores de la conversión del trifosfato de guanosina en monofosfato-3',5'-cíclico de guanosina (cGMP). La GC-C se expresa principalmente en las células epiteliales intestinales y desempeña un papel importante en la homeostasis intestinal de los líquidos y de los electrolitos. Las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina son ligandos análogos a la GC-C, que se expresan también en las células enteroendocrinas, desde donde son secretadas hacia la luz intestinal. La guanilina y la uroguanilina activan la GC-C, lo que produce acumulación de cGMP en las células epiteliales intestinales. El cGMP es un segundo mensajero que regula varias vías generales de transmisión de señales intracelulares. El conocimiento de los procesos celulares activados por la vía de la GC-C/cGMP ha avanzado sustancialmente en las últimas dos décadas y ha conducido al desarrollo de nuevas formas terapéuticas que han sido llevadas con éxito al terreno clínico.

La linaclotida es un agonista selectivo de la GC-C, que presenta potentes efectos analgésicos en distintas enfermedades, caracterizadas por dolor abdominal visceral. El objetivo de este estudio es una revisión de las investigaciones clínicas realizadas con la linaclotida.

Linaclotida: aspectos farmacológicos

La linaclotida es un péptido sintético compuesto por 14 aminoácidos naturales. Es un agonista potente y selectivo de la GC-C. Luego de la administración oral, su absorción es mínima (< 0.1%) y ejerce su acción en la luz intestinal. La molécula de linaclotida está estabilizada por tres uniones intramoleculares de disulfuro, en una conformación estructural similar a la de la guanilina y a la de la uroguanilina. La linaclotida tiene una gran afinidad por la GC-C y estimula, con mayor potencia que la guanilina/uroguanilina, la producción de cGMP intracelular. En modelos con animales, la administración de linaclotida estimula la secreción de líquidos hacia la luz intestinal y acelera el tránsito intestinal. Los animales genéticamente modificados para carecer de GC-C no presentan efectos con la administración de linaclotida.

Los potentes efectos farmacológicos de la linaclotida en modelos experimentales proporcionaron los fundamentos para

el desarrollo del péptido como tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales asociados con constipación, como la constipación crónica idiopática y el síndrome del intestino irritable con constipación. Recientemente ha sido reconocido el papel de la activación de la vía intestinal de la GC-C y de la linaclotida sobre la regulación del dolor abdominal.

Linaclotida: efectos analgésicos en el dolor visceral

El dolor abdominal, asociado con alteraciones del tránsito intestinal, es uno de los criterios diagnósticos del síndrome del intestino irritable; se ha adelantado la hipótesis de que el dolor se origina en la hipersensibilidad del colon a los estímulos mecánicos. Los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen umbrales dolorosos más bajos, percepción visceral aumentada e hiperreactividad a los estímulos viscerales (hiperalgesia visceral).

El efecto antinociceptivo de la linaclotida oral fue demostrado inicialmente en modelos con animales de hipersensibilidad visceral. Los efectos analgésicos de la linaclotida están ligados con la activación de la GC-C intestinal, ya que la linaclotida reproduce, con mayor potencia, el efecto de los ligandos endógenos guanilina y uroguanilina.

Las características distintivas del síndrome del intestino irritable incluyen la alodinia (respuesta persistente a estímulos normalmente no dolorosos), la hiperalgesia (percepción exagerada y reactividad exagerada a los estímulos mecánicos intestinales) y la sensibilización (cambios crónicos en las vías dolorosas aferentes). En un modelo murino de hipersensibilidad visceral crónica posinflamatoria, la linaclotida y la uroguanilina revirtieron la hipersensibilidad mecánica en los nocirreceptores. La inhibición producida por la linaclotida fue superior a la producida por la uroguanilina.

La inhibición de los nocirreceptores producida por la linaclotida se correlacionó con una menor activación de las neuronas del asta dorsal de la médula toracolumbar, especialmente en la lámina superficial del asta dorsal, una zona reconocida como la zona de mayor densidad de aferencias nociceptivas. Los datos disponibles indican que los efectos analgésicos de la linaclotida son mediados enteramente por la expresión periférica de GC-C en las superficies apicales de las células epiteliales intestinales. Estudios ulteriores investigaron el papel del cGMP, el principal efector anterógrado de la linaclotida y de la uroguanilina. El papel de la vía GC-C/cGMP en la regulación de

la homeostasis de los líquidos y de los electrolitos intestinales ha sido bien establecido; sin embargo, los efectos del cGMP extracelular luego de la activación local de la GC-C no han podido ser totalmente dilucidados. Cuando el cGMP fue administrado oralmente a ratas, en un modelo con animales de hipersensibilidad colónica, se encontró que el cGMP producía efectos analgésicos significativos, en una manera dependiente de la dosis, lo que reproducía los efectos de la linaclotida y de la uroguanilina en estos modelos. Al igual que con la linaclotida y con la uroguanilina, los efectos antinociceptivos del cGMP extracelular no se asociaron con alteraciones de la contractilidad del músculo liso.

Linaclotida en el síndrome del intestino irritable con constipación

Dos estudios clínicos centrales con linaclotida, en fase III, en pacientes adultos con síndrome del intestino irritable y constipación, han validado la estrategia de dirigir el enfoque terapéutico farmacológico a la vía GC-C/cGMP para el tratamiento del dolor abdominal en esta enfermedad.

Estos estudios evaluaron la eficacia y la seguridad de la linaclotida. Uno de los estudios fue un ensayo clínico de 26 semanas, aleatorizado, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo; el segundo estudio fue un ensayo clínico de 12 semanas, aleatorizado, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento y controlado por un placebo, con un período de retirada aleatorizado de cuatro semanas. En ambos estudios se consideraron los mismos criterios primarios de valoración (mejoría $\geq 30\%$ a partir del inicio, peor puntaje diario de dolor, aumento ≥ 1 deposición espontánea en al menos el 50% de las semanas evaluadas).

En el estudio de Chey y col., 804 pacientes con síndrome del intestino irritable y constipación fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para recibir linaclotida oral (290 $\mu\text{g}/\text{día}$); se consideró que el 33.7% de los pacientes en el grupo linaclotida fueron respondedores (criterio de valoración combinado), frente a 13.9% en el grupo con placebo ($p < 0.0001$). El criterio de valoración referido al dolor fue alcanzado por el 48.9% de los pacientes en el grupo de linaclotida, en comparación con el 34.5% en el grupo con placebo ($p < 0.0001$); el 49.1% de los pacientes con linaclotida cumplieron el criterio de disminución del dolor por al menos 13/26 semanas. La mejoría del dolor fue significativamente superior con linaclotida respecto del

placebo, durante las 26 semanas del estudio.

En el estudio de Rao y col., 800 pacientes fueron asignados en forma aleatoria (relación 1:1) para recibir 290 μg diarios de linaclotida o un placebo durante las 12 semanas del estudio. Los pacientes que completaban este período eran candidatos para la segunda fase de cuatro semanas del estudio: los pacientes que habían recibido linaclotida eran asignados aleatoriamente para recibir linaclotida o un placebo, y los pacientes que habían recibido un placebo pasaban a recibir linaclotida, 290 $\mu\text{g}/\text{día}$. El criterio combinado de valoración fue alcanzado por el 33.6% de los pacientes con linaclotida, frente al 21% de los pacientes con un placebo ($p < 0.0001$); un porcentaje significativamente mayor de pacientes con linaclotida reportó reducción $\geq 30\%$ del dolor abdominal, en comparación con el grupo con placebo (50.1% frente a 37.5%, respectivamente; $p = 0.0003$). La mejoría del dolor se mantuvo durante todo el período de estudio. Durante la segunda fase de cuatro semanas, los pacientes con linaclotida continuaron con mejoría del dolor abdominal, mientras que los pacientes que pasaron a tomar un placebo presentaron empeoramiento progresivo de los síntomas dolorosos abdominales.

Los resultados de varios análisis post hoc de los datos combinados de los dos estudios confirmaron la eficacia del tratamiento con linaclotida sobre los síntomas de dolor abdominal. Sobre la base de estos resultados, a partir de 2012, la linaclotida recibió la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y de otras agencias europeas y americanas, como el primer fármaco en su clase para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome del intestino irritable y constipación idiopática crónica.

Conclusiones

Los autores de esta revisión aportan los datos surgidos de las investigaciones sobre una nueva perspectiva y una nueva comprensión de los mecanismos endógenos involucrados en la regulación del dolor visceral. La vía de la GC-C/cGMP intestinal ha surgido como un nuevo mecanismo de regulación de la analgesia periférica, a través de la inhibición de los aferentes colónicos primarios, que produce disminución del dolor visceral. La eficacia terapéutica de la linaclotida sobre el dolor abdominal del síndrome del intestino irritable traslada estos hallazgos de investigación al terreno clínico y ofrece un amplio potencial de utilidad para el tratamiento del dolor visceral.