

La Linaclotida en el Tratamiento de la Constipación Crónica y el Síndrome de Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**Linacotide: A New Drug for the Treatment of Chronic Constipation
and Irritable Bowel Syndrome With Constipation**

de
Corsetti M, Tack J

integrantes de
University of Leuven, Leuven, Bélgica

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por
United European Gastroenterology
1(1):7-20, Feb 2013

La linaclotida es un fármaco eficaz para el tratamiento de la constipación crónica y el síndrome de intestino irritable, especialmente cuando presenta síntomas de constipación. Su farmacocinética conveniente y su perfil adecuado de efectos adversos convierten a este agente en una alternativa eficaz para el tratamiento polisintomático de estas afecciones prevalentes.

Introducción

La constipación crónica (CC) es una afección muy frecuente, con cifras de prevalencia de hasta el 14% en la población general. El sexo femenino, la edad avanzada y el nivel socio-económico bajo son factores que se asocian con un aumento de su frecuencia. La CC se caracteriza por deposiciones infrecuentes y dolorosas, de consistencia dura, en combinación con malestar abdominal, hinchazón, calambres y dolor. Pese a que el tratamiento inicial suele incluir laxantes de venta libre, un gran número de pacientes no controla su dolencia en forma satisfactoria con esta medida.

En muchos individuos, la CC se superpone con el síndrome de intestino irritable (SII-C), que presenta una prevalencia del 15% en los países occidentales. Esta afección se caracteriza por dolor abdominal, malestar e hinchazón asociados con hábitos intestinales alterados, y su tratamiento suele ser dirigido a uno de los síntomas.

Recientemente, varios fármacos han demostrado ser más eficaces que el placebo en el tratamiento de la CC. Entre ellos, la linaclotida, un péptido de administración oral, ha sido eficaz en pacientes con CC y con SII-C. Este agente ha sido aprobado para estas aplicaciones en Europa y Estados Unidos.

La presente revisión comenta la farmacología, la eficacia y el perfil de seguridad de la linaclotida.

Farmacología básica

La guanilato ciclasa (GC) es una enzima que se expresa en la superficie luminal de las células epiteliales intestinales; su activación regula la secreción de ácido clorhídrico. La guanilina y la uroguanilina son ligandos endógenos de esta proteína. La linaclotida es un análogo trunco de la enterotoxina termoestable de cepas patógenas de *Escherichia coli* que presenta un efecto agonista de la GC, con mayor potencia que sus ligandos fisiológicos y una alta resistencia a la degradación proteolítica. La activación de la GC aumenta la producción de GMPc, que a su vez activa varias proteínas quinasas dependientes de GMPc (PKG). Algunas de éstas regulan la actividad de canales iónicos transmembranosos, fenómeno que influye en la homeostasis de los líquidos intestinales.

Farmacocinética

En estudios en animales, se ha establecido que la absorción intestinal de la linaclotida es baja, con una biodisponibilidad oral resultante del 0.1%. Además, menos del 1% de la dosis administrada en forma oral se recupera de las heces luego de 24 horas. Esto se debe a que el fármaco sufre digestión proteolítica en el tracto gastrointestinal, con un primer paso a nivel duodenal por parte de la carboxipeptidasa A, y una segunda instancia de reducción de enlaces disulfuro. Este proceso resulta en metabolitos vulnerables a la proteólisis, que los transforma en aminoácidos absorbibles a nivel de la mucosa intestinal.

La exposición sistémica a la linaclotida es mínima, con concentraciones plasmáticas pico de 2.97 ng/ml para el fármaco y 2.28 ng/ml para su principal metabolito a los 5 minutos de la administración; a los 40 minutos se alcanzan valores indetectables.

Farmacodinamia

Estudios preclínicos

En estudios preclínicos, la inyección de linaclotida aumentó el volumen de secreción luminal en varios segmentos de intestinos de rata, junto con un aumento en la producción de GMPc, que alcanzó proporciones significativas en el duodeno y el yeyuno, pero no en el íleon. Ensayos en ratones deficientes del gen de la GC demostraron que este efecto se debe a la acción de la linaclotida sobre esta enzima.

El fármaco, además, aumentó la velocidad de tránsito intestinal en ratas. Otro experimento que comparó ratones normales con especímenes deficientes de GC demostró que esta acción sólo ocurre en presencia de la enzima. Por otro lado, varios modelos de roedores sirvieron para documentar el efecto de la activación de la GC en la hiperalgesia intestinal: por este mecanismo, la linaclotida disminuye la sensibilidad a la distensión visceral. Sin embargo, los hallazgos acerca del mecanismo de acción de la GC a este nivel son poco claros.

Estudios en seres humanos

En un ensayo en fase I aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, la linaclotida disminuyó la consistencia de

las heces y aumentó la facilidad de su pasaje, su frecuencia y su peso total. En este trabajo, el fármaco fue bien tolerado, sin efectos adversos graves en ninguna de las dosis utilizadas.

Estudios clínicos

CC idiopática

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego que contó con 42 participantes, la linaclotida produjo un aumento dependiente de la dosis de las deposiciones espontáneas semanales y una disminución de la consistencia de las heces, en comparación con el placebo. Los mejores resultados se obtuvieron con dosis de 1 000 µg. El fármaco también fue superior al placebo en la mejoría del malestar abdominal. El evento adverso más frecuente fue la diarrea, que sólo llevó a un paciente a la interrupción del tratamiento con linaclotida. Otro trabajo similar, que incluyó a 310 pacientes con CC, la linaclotida aumentó la cantidad de deposiciones espontáneas, mejoró la consistencia fecal, disminuyó los calambres, la distensión y el malestar abdominales y mejoró la calidad de vida de los participantes. La diarrea también fue el efecto adverso más frecuente; 6 individuos suspendieron el uso del fármaco debido a este fenómeno. La eficacia de la linaclotida también aumentó con la dosis, excepto en los aspectos del malestar abdominal y la distensión.

Con dosis de 150 µg, la eficacia comenzó a ser estadísticamente significativa, y la administración de 600 µg se asoció con un aumento en la incidencia de diarrea. Se seleccionó a las dosis de 150 y 300 µg/día para mayor desarrollo; estas cifras luego fueron corregidas a 145 y 290 µg. Las nuevas dosis fueron evaluadas en 2 ensayos a doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos. En total, se incluyeron 1 276 pacientes con CC, la mayoría de sexo femenino. El criterio principal de valoración (más de 3 deposiciones espontáneas semanales y un aumento de más de una deposición espontánea semanal desde el inicio del ensayo) fue alcanzado por el 16% al 21% de los pacientes tratados con linaclotida, cifra que dependió de la dosis y del estudio, frente al 3% al 6% de los que recibieron placebo. Todos los criterios secundarios de valoración, como la consistencia de las heces, el malestar abdominal y la distensión, entre otros, mostraron mejorías significativas con la linaclotida en comparación con el placebo. El evento adverso más frecuente fue nuevamente la diarrea. El efecto del fármaco pudo apreciarse desde las primeras 24 horas y se sostuvo durante todo el protocolo.

SII

Varios estudios en fase II evaluaron el efecto de la linaclotida sobre pacientes con SII. En uno de ellos, que además incluyó individuos con SII y constipación, todas las dosis de linaclotida (75, 150, 300 y 600 µg) mejoraron la cantidad de deposiciones semanales, los calambres, el dolor abdominal, la distensión y el malestar, con efectos máximos en dosis de 300 µg. Este fenómeno fue especialmente significativo en los pacientes con sintomatología más notoria. Por otro lado, 2 ensayos en fase III fueron la base de la aprobación de la linaclotida por parte de la *US Food and Drug Administration* (FDA). En uno de ellos, el 33.6% de los participantes en tratamiento con el fármaco alcanzó la definición de respuesta según los últimos protocolos de SII, frente al 21% del grupo placebo. La mejoría comenzó en la primera semana de tratamiento y se sostuvo durante todo el protocolo. El evento adverso más frecuente fue la diarrea, que comenzó generalmente en las 2 primeras semanas. En el otro trabajo, el 33.7% de los sujetos que recibieron linaclotida alcanzó la respuesta, frente al 13.9% con placebo, con un número necesario a tratar de 5.

Perspectivas clínicas

La CC y el SII con constipación son afecciones de altísima prevalencia, cuyo tratamiento clásicamente se enfocó en los síntomas predominantes en forma individual. La linaclotida es el resultado de un desarrollo distinto, centrado en el alivio de múltiples dominios sintomáticos. Su perfil de efectos adversos es favorable; la reacción adversa más frecuente es la diarrea, que suele ser leve y transitoria. Otros fármacos esperan su aprobación para el tratamiento de la CC, por lo que el lugar que ocupará la linaclotida es una incógnita. Además, la magnitud de la mejoría de los síntomas de SII-C con el uso de linaclotida parece ser mayor que la verificada en ensayos con pacientes que sólo presentaban SII. El perfil de seguridad del fármaco y su farmacocinética son otros puntos positivos a favor de su utilización clínica; la práctica deberá incluir el uso de estrategias para minimizar la interrupción del tratamiento por diarrea.

Conclusión

La linaclotida es un fármaco eficaz para el tratamiento de la CC y el SII, especialmente cuando presenta síntomas de constipación. Su farmacocinética conveniente y su perfil adecuado de efectos adversos convierten a este agente en una alternativa eficaz para el tratamiento polisintomático de estas afecciones prevalentes.