

SINOPSIS ANALÍTICA

Constipación idiopática crónica: ¿la administración de linaclotida a 72 µg (menor dosis a la aprobada) es eficaz?

Bajas dosis de linaclotida para la constipación idiopática crónica: ensayo aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración.

ARTÍCULO ORIGINAL:

LOW-DOSE LINACLOTIDE (72 MG) FOR CHRONIC IDIOPATHIC CONSTIPATION: A 12-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.

Philip Schoenfeld, Brian E. Lacy y colaboradores..

Am J Gastroenterol. 2018 Jan; 113(1):105-114..

INTRODUCCIÓN

La constipación idiopática crónica (CIC) es un trastorno funcional del intestino que se caracteriza por defecación infrecuente, dificultad para el pasaje de la materia fecal, sensación de evacuación incompleta y habitualmente meteorismo y/o disconfort abdominal.

Linaclotida es un péptido agonista del receptor de la guanilato ciclasa localizado en la superficie luminal del epitelio intestinal. La activación de este receptor aumenta la producción del GMP cíclico, lo que incrementa la secreción de cloro, bicarbonato y líquidos en la luz intestinal.

Este fármaco se encuentra aprobado en los Estados Unidos, Canadá y México para el tratamiento de la CIC y del síndrome de intestino irritable con constipación.

En estudios previos de fase 2b de hallazgo de dosis, tanto 72, 145, 290, y 580 µg fueron bien toleradas y cumplieron con los puntos finales primarios. Posteriormente las dosis de 145 y 290 µg fueron evaluadas en dos ensayos de fase 3 a gran escala, en pacientes con CIC, con eficacia y seguridad comparables por lo que la menor dosis fue la aprobada por FDA. Sin embargo, sería posible que los pacientes recibieran menor dosis, ya que 72 µg de este fármaco demostró ser efectiva y potencialmente segura en este grupo de pacientes, de acuerdo a lo mencionado en los estudios de fase 2b.

El objetivo principal de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de linaclotida a 72 µg, administrada una vez al día, en pacientes con CIC.

DISEÑO

Ensayo clínico, aleatorizado, en doble ciego, y controlado con placebo de 12 semanas de duración.

CONTEXTO

Este estudio fue realizado en 105 centros clínicos de los Estados Unidos, entre octubre del 2014 hasta agosto del 2015.

PACIENTES

Se incluyeron pacientes de ambos sexos de 18 años o más, que cumplieron con los criterios modificados de Roma III para CIC.

Los criterios incluyeron menos de 3 movimientos intestinales espontáneos (MIE) por semana y al menos 1 de los siguientes síntomas durante 25% o más de los movimientos intestinales MI, durante al menos 12 semanas (esfuerzo defecatorio, materia fecal de consistencia dura, y sensación de evacuación incompleta).

Entre los principales criterios de exclusión se encontraban las alteraciones estructurales del tubo digestivo o condiciones documentadas que afecten la motilidad digestiva, diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, y diagnóstico o antecedente familiar de cáncer colorrectal en su presentación familiar, entre otros.

INTERVENCIÓN

Los pacientes fueron distribuidos al azar en una proporción 1:1:1 entre linaclotida 72 µg, linaclotida 145 µg, o placebo una vez al día, durante 12 semanas.

MEDIDAS DE EVOLUCIÓN

El punto final primario de eficacia fue la respuesta global con MIE con sensación de evacuación completa (MIEC), a las 12 semanas. Se definió respuesta global a MIEC semanal durante 9 o más de las 12 semanas del periodo de tratamiento. En este caso los MIEC debían tener una frecuencia de 3 o más a la semana y un incremento de 1 más desde el basal.

Los movimientos intestinales que ocurrían dentro de las primeras 24 horas seguidas de medicación de rescate no eran considerados espontáneos y por lo tanto no eran considerados para el punto final estudiado.

Los puntos finales secundarios incluyeron el promedio del cambio desde el basal en la frecuencia de las deposiciones, consistencia de las mismas, esfuerzo defecatorio, meteorismo, y disconfort abdominal.

PRINCIPALES RESULTADOS

-En total 1223 pacientes recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio.

-En total 1078 pacientes (88,1%) completaron las 12 semanas de duración del tratamiento.

-El punto final primario de respuesta global a las 12 semanas con MIEC fue alcanzado con 13,4% de los pacientes que recibieron linaclotida 72 µg, comparado con 4,7% de aquellos con placebo (P<0,0001; OR 3,0; IC 95%: 1,8 a 5,2).

-Estos resultados fueron comparables con la dosis aprobada de linaclotida 145 µg, en donde 12,4% de los pacientes cumplieron con los criterios de respuesta del punto final primario ($P < 0,0001$; OR 2,8; IC 95% 1,6 a 4,9).

-Para 5 de 6 puntos finales secundarios referidos al cambio desde el basal a las 12 semanas, la dosis de 72 µg demostró mejoría estadísticamente significativa comparada con el placebo.

-Entre ellos, la mediana del número de MIEC y MIE, por semana incrementó durante el tratamiento con linaclotida 72 µg en 1,7 y 2,4; respectivamente (en ambos casos $P < 0,0001$).

-También se observaron diferencias significativas en los escores de consistencia en la materia fecal, y en la mejoría de síntomas abdominales en relación con meteorismo y dolor.

-Los cambios desde el basal durante las 12 semanas fueron similares al comparar los grupos con linaclotida a 145 y 72 µg.

-Con respecto a la seguridad, se reportaron al menos 1 evento adverso emergente el tratamiento el 26,7% de los pacientes con placebo, 34,8% de aquellos con linaclotida 72 µg y 35,3% en el grupo con linaclotida 145 µg (OR para 72 µg 1,47; IC 1,09 a 1,98; y OR para 145 µg 1,50; IC 1,11 a 2,02).

-La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados en severidad.

-El evento adverso más frecuentemente reportado fue diarrea, presente en el 7% de los pacientes con placebo, 19,2% con la dosis de linaclotida a 72 µg y 22,1% de aquellos con la dosis de 145 µg (OR para 72 µg 3,17; IC 2,01 a 5,00; y OR 145 µg 3,79; IC 2,42 a 5,94).

CONCLUSIÓN

La administración de linaclotida a 72 µg una vez al día mejora de manera significativa los síntomas de constipación idiopática crónica tanto en hombres y mujeres, observándose una baja tasa de discontinuación debida a diarrea durante 12 semanas de tratamiento.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Forest Research Institute (an affiliate of Allergan, PLC) and Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

CONTACTO

Dirigir correspondencia a: L. Hall, MD, Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02141, USA. E-mail: mhall@ironwoodpharma.com

COMENTARIO

Según los autores, la diarrea manifestada como un evento adverso, puede representar simplemente un cambio significativo en la consistencia o frecuencia de la materia fecal, como sería esperada de un fármaco como linaclotida o representar verdaderamente un evento adverso. Para los pacientes con constipación crónica este tipo de deposiciones pueden ser bienvenidas y en general se asocian con una mayor tasa de satisfacción al tratamiento. Una medida posiblemente más eficaz de evaluar el impacto de la diarrea en este grupo de pacientes es observar la tasa de abandonos debido a la misma, y en este estudio la tasa de abandono debida a diarrea fue de menos del 5%. Comentan además, que al observar los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con constipación más leve o mayor tasa de respuesta a los agonistas de la guanilato ciclasa pueden obtener un beneficio suficiente con la dosis de 72 µg. Posiblemente los pacientes con formas más severas de constipación y mayor nivel de síntomas abdominales, o menor sensibilidad a estos fármacos se beneficiarían de las dosis superiores.