

# LINACLOTIDA Y SU APORTACIÓN AL MANEJO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO ESTREÑIMIENTO.

Á. Pérez-Aisa<sup>1</sup>, M. Lozano-Lanagran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agencia Sanitaria Costa Del Sol. <sup>2</sup>Hospital Quirón Málaga.

## Resumen

Los La linaclotida es un agonista del receptor Guanilato Ciclasa-C (GC-C) de la superficie luminal del epitelio intestinal con actividad analgésica visceral y secretora. Actúa reduciendo el dolor abdominal y aumentando la velocidad del tránsito intestinal. La reciente comercialización de linaclotida en nuestro medio motiva la revisión de la evidencia disponible. Los ensayos clínicos realizados con linaclotida han incluido más de 1.600 pacientes con síndrome de intestino irritable-predominio de estreñimiento (SII-E) y han demostrado una eficacia superior respecto a placebo en todos los criterios de respuesta exigidos por la Food and Drug Administration (FDA) (dolor abdominal e incremento de deposiciones espontáneas completas) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (dolor, molestia abdominal y alivio sintomático), así como en todos los síntomas secundarios de SII-E evaluados. Además, dado que la linaclotida no requiere ser absorbida para ejercer su efecto ha mostrado un excelente perfil de seguridad. Así, la frecuencia y el tipo de efectos adversos registrados en los diferentes ensayos ha sido similar en los grupos tratados con linaclotida y placebo, con excepción de la diarrea, que fue más frecuente en el grupo tratado con linaclotida (el 20 frente al 3%). Sin embargo, la diarrea fue leve o moderada en la mayoría de los pacientes, más importante durante la primera semana de tratamiento y sólo provocó la interrupción del tratamiento en el 5% de los casos. La EMA ha aprobado su indicación

en el tratamiento del SII-E moderado o grave. Se recomienda un periodo de prueba y si el paciente no responde no se considera candidato adecuado, reservando la continuidad a respondedores objetivos.

**Palabras clave:** linaclotida, estreñimiento, síndrome intestino irritable.

## Abstract

Linaclotide is a guanylate cyclase C agonist (GC-C) of the luminal surface of the intestinal epithelium with visceral analgesic and secretory activities. It works by reducing abdominal pain and accelerating the intestinal transit. The recent commercialization of linaclotide in our area encourages reviewing the available evidence. The clinical trials of linaclotide have included over 1600 patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) and they have demonstrated a superior efficacy to placebo in all response criteria required by the Food and Drug Administration (FDA) (abdominal pain and increase of spontaneous complete bowel movements) and by the European Medicines Agency (EMA) (pain, abdominal discomfort and symptom relief), as well as in all the secondary symptoms of IBS-C evaluated. Furthermore, as linaclotide does not require to be absorbed to exert its effect, it has shown an excellent safety profile. Thus, the frequency and type of adverse effects reported in different trials were similar in the groups treated with linaclotide and placebo, with the exception of diarrhea, which was more frequent in the linaclotide-treated group (20 versus 3%). However, diarrhea was mild to moderate in most patients; it was more important during the first week of treatment

## CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa  
drapereza@hotmail.com

and only led to the discontinuation of treatment in 5% of cases. The EMA has approved its indication in the treatment of moderate or severe IBS-C. A trial period is recommended and patients who do not respond to treatment should not be considered suitable candidates, reserving continuity in treatment to objective responders.

**Keywords:** linaclotide, constipation, irritable bowel syndrome.

### Introducción

El Síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno digestivo funcional que afecta a más del 15% de la población general en los países occidentales<sup>1</sup>. Los pacientes con SII se agrupan, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III, en cuatro subtipos: SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII de tipo mixto y SII no tipificado<sup>2</sup>. El solapamiento entre los síntomas de estreñimiento crónico funcional y SII no es infrecuente. Tanto la presencia de SII y EC se asocia a elevados costes sanitarios y a un descenso en la productividad laboral<sup>3-5</sup>.

El tratamiento actual del SII-E moderado-severo es insatisfactorio. En un gran número de pacientes, el empleo de laxantes no consigue un adecuado control del estreñimiento y sus síntomas asociados o bien desarrollan efectos adversos o son mal tolerados<sup>6, 7</sup>. Por otro lado el balance riesgo beneficio de los primeros antagonistas de los receptores 5-HT3 y del los agonistas de de 5-HT4 ha hecho que su uso clínico tenga que ser restringido<sup>8</sup>.

En este contexto la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado la linaclotida como un nuevo fármaco con indicación en el tratamiento sintomático en adultos con SII con estreñimiento moderado o grave. Además de su efecto como secretagogo asocia un efecto combinado sobre el dolor visceral.

El objetivo de esta revisión es analizar el marco clínico de aplicación de linaclotida en nuestro medio dada su reciente comercialización, las características del fármaco y los estudios clínicos que apoyan su uso.

### Ámbito clínico de aplicación

Según el metaanálisis de Lowell el 22% de los pacientes con SII pertenecen al subtipo estreñimiento<sup>9</sup>. Un estudio español de Rey lo cifra en un 8.3% empleando criterios Roma III<sup>10</sup>. El SII conlleva una importante demanda asistencial con sus consecuentes costes económicos, absentismo laboral y afectación de la calidad de vida de los pacientes<sup>8, 11, 12</sup> por lo que es necesario un adecuado abordaje de esta patología<sup>8</sup>.

Dada la multitud de mecanismos fisiopatogénicos implicados en el SII existen múltiples alternativas y abordajes terapéuticos, si bien hasta nuestros días ninguno ha demostrado total eficacia. Entre las medidas generales debe incidirse en las modificaciones dietéticas ya conocidas, la actividad física e incluso el abordaje psicosocial. Los fármacos clásicamente empleados han sido los antidepresivos y los agentes laxantes. Los antidepresivos son capaces de inducir la neuroestimulación y poseen capacidad analgésica<sup>13</sup>. Los laxantes y formadores de bolo fecal mejoran el

estreñimiento pero no muchos de los síntomas asociados a este<sup>14</sup>. También se ha postulado el uso de probióticos y el de antibióticos del tipo de la rifaximina. En cuanto al tratamiento del SII con moléculas capaces de modular la hipersensibilidad visceral, los antagonistas de la 5-HT3 como alosetrón, se asoció a colitis isquémica y grave inducción de estreñimiento. Los agonistas de la 5-HT4 son capaces de estimular la motilidad colónica, tanto tegaserod como renzaprida han mostrado eficacia en el alivio sintomático del SII-E, pero en ambos casos se han asociado igualmente a colitis isquémica y el tegaserod además a graves efectos adversos cardiovasculares<sup>8</sup>. Prucaloprida ha demostrado su eficacia en el tratamiento de estreñimiento crónico sin respuesta a laxantes, si bien no existen estudios en SII-E<sup>15, 16</sup>. Entre los secretagogos, además de la linaclotida, solo la lubiprostone, no disponible en Europa, ha sido ensayada en SII-E, reduciendo el dolor abdominal y mejorando el estreñimiento de forma significativa<sup>17-19</sup>. En la **tabla 1** se resumen los distintos fármacos empleados en el tratamiento del SII-E.

Tabla 1. Niveles de evidencia científica (E.C.) y grados de recomendación (G.R.) de los tratamientos médicos del estreñimiento.

	E.C.	G.R.
<b>CAMBIOS EN ESTILO DE VIDA</b>		
Ejercicio físico	IV	C
Conducta horaria defecatoria	IV	C
Incremento ingesta de líquidos	IV	C
PROBIÓTICOS	IV	C
<b>LAXANTES INCREMENTADORES DE MASA</b>		
Fibra insoluble (salvado de trigo)	III	C
Fibra soluble (Psyllium)	II	B
<b>LAXANTES OSMÓTICOS</b>		
Lactulosa	II	B
Polietilenglicol	I	A
Hidróxido de magnesio	III	C
<b>LAXANTES ESTIMULANTES</b>		
Picosulfato sódico	I	B
Bisacodilo	I	B
Senosidos, cáscara sagrada	IV	C
<b>EMOLIENTES</b>		
Docusato	III	B
<b>PROCINÉTICOS SERONTONINÉRGICOS</b>		
Prucalopride	I	A
<b>AGENTES SECRETORES</b>		
lubiprostone	I	A
Linaclotide	I	A
<b>OTROS</b>		
Misoprostol	III	C
Colchicina	III	C
Hierbas	III	C
Aceite de parafina	III	C

Adaptado de American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force<sup>64</sup>, Rao<sup>31</sup> y Consensus statement AIGO/SICCR<sup>37</sup>

Linaclotida (MD-1100) es un péptido de 14 aminoácidos que muestra gran avidez por los receptores de GC-C de la superficie luminal de los enterocitos. La activación de GC-C produce un incremento en los niveles de guanósil monofosfato cíclico (GMPc), tanto intracelular como extracelular. El incremento de GMPc intracelular activa el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que a su vez estimula la secreción de cloro y bicarbonato hacia la luz intestinal. Además linaclotida ha demostrado una disminución en la hipersensibilidad visceral<sup>20</sup>, este efecto está también mediado por GMP-C a través de la inhibición directa en las fibras nerviosas aferentes<sup>21</sup>.

Se han realizado un total de once ensayos clínicos con linaclotida previo a su autorización por la EMA y FDA (tres en fase I, cuatro en fase II y otros cuatro en fase III<sup>22, 23</sup>).

### Desarrollo preclínico de linaclotida

Los primeros ligandos naturales activadores de la GC-C descubiertos fueron enterotoxinas termoestables de la *Escherichia coli*<sup>22</sup>. La linaclotida es su homólogo, con máxima potencia y alta resistencia a la degradación proteolítica<sup>24</sup>. En ratas se ha demostrado un incremento del tránsito intestinal dosis-dependiente. Además, exponiendo el medicamento a asas ligadas de intestino delgado se dedujo un incremento significativo de la secreción de líquidos que se acompañó de un aumento de los niveles intraluminales de GMPc. En modelos experimentales in vivo con ratas se ha demostrado que la linaclotida presenta una absorción mínima, lo cual asegura su baja toxicidad<sup>25</sup>. Eutamene y cols.<sup>26</sup>, empleando hasta cuatro modelos diferentes de hipersensibilidad visceral en ratones, concluyeron que la linaclotida ejerce un potente efecto anti-nociceptivo gracias a la activación del receptor de la GC-C. Este efecto se obtuvo con dosis bajas, lo cual puede indicar una pérdida de especificidad para las dosis altas. Estudios posteriores in vitro, realizados con diferentes dosis de linaclotida, han explorado la respuesta basal y en condiciones de hipersensibilidad tanto ante estímulos nociceptores de alto como de bajo umbral<sup>27</sup>. Como consecuencia de todos estos resultados parece razonable que la activación de la GC-C juegue un papel tanto en condiciones de hipersensibilidad como también en la sensibilidad mecánica de bajo umbral en condiciones basales. De allí se deduce que se podría aplicar en sujetos para conseguir la mejora de la coordinación de la defecación en pacientes sin hipersensibilidad visceral y en la reducción del dolor en aquellos otros que sí la tengan<sup>22</sup>.

### Estudios clínicos con linaclotida

En estudios fase I se confirmó una adecuada seguridad y tolerancia en voluntarios sanos. En fase Ib se demostró un efecto dosis-dependiente en la disminución de la consistencia y aumento del peso de las heces<sup>23, 28</sup>.

En un estudio piloto fase II multicéntrico, randomizado y doble-ciego se testó el perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia de linaclotida en dosis de 100, 300 y 1000 µg diarios en 42 pacientes (en su mayoría mujeres) diagnosticados de estreñimiento crónico en los que se había descartado trastornos evacuatorios<sup>29</sup>. Se observó un incremento de las deposiciones espontáneas y disminución en la consistencia de las heces, dosis-dependiente, comparando con placebo. La administración de

linaclotida a dosis de 100 µg fue significativamente más efectiva que placebo en el aumento de la frecuencia de las deposiciones, mientras que a dosis de 1000 µg disminuía de forma significativa la consistencia de las heces y mejoraba la distensión abdominal. En este estudio también se demostró el efecto de linaclotida en la mejoría del disconfort abdominal comparando con placebo. El efecto indeseable más frecuente fue la diarrea, si bien motivo el abandono del tratamiento por ser de intensidad moderada en un solo paciente. En un segundo estudio también fase II, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, el efecto de linaclotida a dosis de 75, 150, 300 y 600 µg diarios orales durante cuatro semanas se comprobó en 310 pacientes (en su mayoría mujeres) con estreñimiento crónico<sup>30</sup>. Todas las dosis de linaclotida incrementaron la frecuencia de los movimientos intestinales, mejoraron la consistencia de las heces, la distensión, el disconfort abdominal, meteorismo y la calidad de vida de los pacientes. El beneficio terapéutico se obtuvo en todas las variables con dosis de 150 µg o superiores. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, que se dio a las dosis de 600 µg, pero solo seis pacientes interrumpieron el tratamiento por ello.

Según los resultados previos, las dosis seleccionadas para los ensayos en fase III fueron de 150 y 300 µg pero ajustadas a 145 y 290 µg tras desarrollar mejoras en la medición del contenido de linaclotida en las cápsulas<sup>31</sup>. Los resultados de los dos estudios en fase III en pacientes con estreñimiento con inclusión de 1272 pacientes se publicaron de forma conjunta, ambos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (estudio 303 y estudio 01)<sup>32</sup>. Entre los criterios de inclusión estaba el tener menos de tres deposiciones semanales y uno o más de los siguientes síntomas en más del 25% de las deposiciones durante al menos 12 semanas en los 12 meses previos: distensión abdominal, heces duras, esfuerzo defecatorio intenso, sensación de evacuación incompleta. Se excluyeron los pacientes con historia de disfunción de suelo pélvico. Los pacientes fueron mujeres en su mayoría, con una media de 2 deposiciones semanales. El objetivo primario (>3 deposiciones y un aumento en más de una deposición semanal durante al menos 9 o 12 semanas) se alcanzó en un 21% y 16% de los pacientes tratados con 145 µg y en un 19% y 21% de los pacientes tratados con 290 µg, comparado con un 3% y un 6% en los casos de placebo en los estudios 303 y 01 respectivamente. La mejoría en todos los objetivos secundarios (distensión abdominal, consistencia de las heces, disconfort abdominal, meteorismo y severidad del estreñimiento), fue significativamente superior en el grupo de linaclotida comparado con placebo. La diarrea volvió a ser el efecto adverso más frecuente y llevó a discontinuar el tratamiento a un 4% de los pacientes. El efecto de linaclotida se observó en las primeras 24 horas y se mantuvo durante 16 semanas.

El primer estudio en fase II (aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego), realizado en 39 mujeres con SII-E evalúa el tránsito gastrointestinal mediante escintigrafía con dosis de 100 y 1.000 µg/día de linaclotida. Con 1.000 µg, pero no con 100 µg, se observó un descenso significativo en el tiempo medio de vaciamiento del colon derecho, así como incremento del tránsito colónico a las 48 horas, pero no a las 24 horas. También se observaron efectos significativos en el aumento de la frecuencia y disminución del esfuerzo defecatorio facilidad para la deposición, en el acortamiento del tiempo transcurrido hasta la primera evacuación, así como disminución de la consistencia fecal. No se

Tabla 2. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 12 semanas de duración en SII-E (estudio 31).

Variables resultado	Respuesta placebo (n = 395), n (%)	Respuesta linaclotida (n = 405), n (%)	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	83 (21)	136 (33,6)	12,6	< 0,0001	8
Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	107 (27,1)	139 (34,3)	7,2	0,0262	13,8
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	25 (6,3)	79 (19,5)	13,2	< 0,0001	7,6
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	20 (5,1)	49 (12,1)	7	0.0004	14,2

NNT: número de pacientes necesario a tratar. a Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. b Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. c Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. d Criterios b y c combinados en la misma semana.

identificaron efectos adversos<sup>33</sup>. El segundo estudio incluyó 420 pacientes diagnosticados de SII-EE (multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego) que fueron aleatorizados a placebo o linaclotida a dosis de 75, 150, 300, o 600 µg, durante 12 semanas. La variable principal de resultado fue la defecación espontánea completa. Se observó mejoría significativa del hábito intestinal con cualquiera de las dosis de linaclotida, incluida la frecuencia, las deposiciones completas, la facilidad defecatoria y la consistencia fecal. El dolor abdominal también disminuyó de forma significativa frente al placebo. El efecto máximo del tratamiento se observó con 300 µg. La eficacia respecto a los síntomas dolor, molestia abdominal o hinchazón no fue mayor con la dosis de 600 µg. Más de un tercio (37%) de los pacientes tratados con linaclotida tuvieron una mejoría clínicamente significativa en la escala de calidad de vida IBS-QOL (≥ 14 puntos). Los efectos del tratamiento se observaron ya en la primera semana y se mantuvieron durante las 12 semanas de duración. La diarrea, leve o moderada, fue el único efecto adverso que mostró diferencias con respecto al grupo placebo, siendo dosis-dependiente. Solo un 4% de los pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por este motivo<sup>34</sup>.

La dosis de 290 µg de linaclotida oral diaria, se ha ensayado en otros dos estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego<sup>35, 36</sup>. En el estudio 31 la duración fue de 12 semanas<sup>35</sup> y en estudio 302 de 26 semanas<sup>36</sup>. El estudio 31 incluyó 800 pacientes (89% mujeres) y se estableció un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada. Las variables de resultado principales y secundarias consideradas en este estudio pueden consultarse en la [tabla 2](#).

Sus resultados ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables de respuesta principales ([Tabla 3](#)). La variable compuesta principal de resultado se alcanzó en un 33,6% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 21% del grupo placebo (NNT = 8); un 48,6% frente a un 29,6% consiguieron

al menos una deposición espontánea completa más respecto de la cifra basal, y un 50,1% frente al 37,5% un alivio del dolor de al menos un 30%. También se observaron diferencias significativas en todas las variables secundarias. La respuesta terapéutica se inició en la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal; el dolor mejoró de forma significativa en la primera semana y alcanzó su máximo alivio a partir de la sexta semana. Durante el periodo de retirada

Tabla 3. Variables de resultado de eficacia consideradas en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 12 semanas de duración en síndrome del intestino irritable (estudio 31).

Variables principales
- Criterio primario FDA que define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento.
- Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento.
- Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento.
- La combinación de los criterios 2 y 3 en la misma semana.
Variables secundarias
Molestias abdominales
Hinchazón
Dificultad expulsiva
Frecuencia de las deposiciones
Consistencia fecal

aleatorizada, los que pasaron a recibir placebo volvieron a presentar síntomas, sin que se observara empeoramiento respecto del nivel basal o fenómenos de rebote. Como único efecto adverso se reportó diarrea en el 19,5% de los sujetos tratados con linaclotida frente al 3,5% del grupo placebo, pero solo un 5,7% de los afectos abandonaron el tratamiento por este motivo.

En el estudio 302 se incluyeron 804 pacientes (90% mujeres). Se consideraron las mismas variables de resultado

Tabla 4. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 26 semanas de duración en SII-E (estudio 302).

Resultados a las 12 semanas				
Variables resultado	Respuesta placebo (n = 403)%	Respuesta linaclotida (n = 401)%	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC 95%)
Criterio primario FDA a	13,9	33,7	19,8	5,1 (3,9; 7,1)
Mejoría del dolor abdominal b	19,6	38,9	19,3	5,2 (3,9; 7,6)
Deposiciones espontáneas c	5	18	13	7,7 (5,8; 11,5)
Combinada dolor y deposiciones d	3	12,7	9,7	10,3 (7,5; 16,4)
Resultados a las 26 semanas				
Variables resultado	Respuesta placebo (n = 403)%	Respuesta linaclotida (n = 401)%	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC 95%)
Criterio primario FDA a	13,2	32,4	19,2	5,2 (4; 7,3)
Mejoría del dolor abdominal b	17,4	36,9	19,5	5,1 (3,9; 7,4)
Deposiciones espontáneas c	3,5	15,7	12,2	8,2 (6,2; 12,1)
Combinada dolor y deposiciones d	2,5	12	9,5	10,5 (7,7; 16,8)

NNT: número de pacientes necesario a tratar. a Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. b Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. c Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. d Criterios b y c combinados en la misma semana.

principales y secundarias que en el estudio 31, evaluadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento pero ampliado a 26 semanas. Los resultados de este segundo estudio en fase III también fueron concluyentes acerca de la eficacia de linaclotida en todas las variables, primarias o secundarias, considerando tanto 12 como 26 semanas. En la tabla 4 se muestran estos resultados en lo referente a las variables principales de eficacia. En este caso, la variable compuesta de eficacia principal recomendada por la FDA ofreció un resultado en las primeras 12 semanas de 33,7% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 13,9% del grupo placebo (NNT = 5,1) mientras que sus componentes mostraron valores de 47,6% frente al 22,6% (NNT = 4) en el incremento de al menos una deposición espontánea completa y de 48,9% frente al 34,5% (NNT = 6,9) para un alivio del dolor de al menos un 30%. Al igual que en el estudio 31, la respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal, el máximo efecto para el dolor se alcanzó en la octava semana. Las diferencias con el placebo se mantuvieron constantes durante las 26 semanas. Al final del tratamiento el 45% de los pacientes tratados con linaclotida declararon estar muy o bastante satisfechos con el tratamiento en comparación con un 20% de pacientes tratados con placebo. Además, el 56% frente al 33% referían un adecuado alivio de los síntomas atribuibles al SII. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento, excepto para la diarrea (19,7% frente a 2,5%), aunque solo provocó la interrupción en el 4,5% de los pacientes del grupo linaclotida frente al 0,2% de los pacientes tratados con placebo, sin que en ningún caso fuera grave.

## Objetivos de la EMA

Los resultados de los estudios en fase III en SII-E se han evaluado de acuerdo con los objetivos previamente establecidos por la EMA<sup>37,38</sup>. Los objetivos primarios de la EMA fueron<sup>1</sup> respondedores en cuanto a dolor/discomfort abdominal a la semana 12 (pacientes que presentan mejoría del 30% o más sobre el basal en el score de dolor abdominal o discomfort abdominal) y<sup>2</sup> respondedores en cuanto al grado de mejoría de los síntomas de SII a la semana 12 (considerando respuesta una "mejoría considerable" o "mejoría completa"). Entre los objetivos secundarios destaca la respuesta en cuanto a dolor/discomfort abdominal a la semana 26. Los objetivos adicionales secundarios fueron el incremento en la calidad de los pacientes medido mediante Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life (IBS-QoL) y EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D). Los resultados demostraron que una gran proporción de los pacientes tratados con linaclotida fueron respondedores a la semana 12 en cuanto al dolor abdominal frente a placebo (estudio 31: 54.8% vs. 41.8%; estudio 302: 54.1% vs. 38.5%), respondedores en lo referente al grado de mejoría de los síntomas de SII a la semana 12 (estudio 31: 37% vs 18.5%; estudio 302 39.4% vs. 16.6%), respondedores a las semana 26 en cuanto a dolor/discomfort abdominal (53.6% vs. 36%). Comparando con placebo, linaclotida se asoció a una mejoría significativa de todos los objetivos secundarios.

## Perspectivas clínicas

El doble efecto de linaclotida incrementando la secreción intestinal y disminuyendo el dolor de origen visceral es crucial. La explicación del efecto analgésico queda sin resolver aunque no carece de fundamento y está basada en experimentos de

alta calidad. Por tanto, fue perfectamente plausible trasladar al desarrollo clínico la exploración del alivio del dolor abdominal. Merece especial mención el diseño de los estudios clínicos, en fase III ya que se cumplen los requisitos para su validez tanto en inclusión de pacientes, aleatorización, enmascaramiento y definición de objetivos y variables resultado. La adecuada selección de los pacientes explica que en su mayoría se incluyeran mujeres, lo cual es extrapolable a la población con estreñimiento crónico y SII-E que tratamos en nuestra práctica clínica diaria. Las variables de resultado se escogieron en función de los criterios objetivos recomendados por las agencias evaluadoras, independientemente de los intereses de los promotores e investigadores, lo que añade valor a los resultados obtenidos. La mitad de los pacientes con SII-E responden al tratamiento y hasta tres cuartas partes consideran que se han visto aliviados por el mismo. Entre un 13 y un 20% de los responderán de forma combinada al dolor y al estreñimiento (resultados FDA) y, en las variables de la EMA, el 16% responderá con mejoría objetiva del dolor pudiendo alcanzar un 20% en el alivio sintomático. Es relevante el alcance de eficacia del fármaco de forma precoz para la función intestinal, aunque más tardío para la mejoría del dolor, así como la repuesta sostenida y la ausencia de efecto rebote. La baja biodisponibilidad del medicamento y con ello la improbabilidad de toxicidad sistémica demostrada durante el desarrollo preclínico se confirmó en los estudios en humanos. En ninguno de los estudios de la fase clínica se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre placebo y grupo experimental, excepto en la diarrea. Esta en ningún caso resultó ser grave y se puede considerar como un resultado terapéutico en exceso, más que como una consecuencia inesperada del mismo vinculado al mecanismo de acción del medicamento. Solo conllevó la suspensión del medicamento en un porcentaje de pacientes mínimo.

Dos cuestiones críticas serían el periodo de mantenimiento del tratamiento en los pacientes respondedores (sabemos que la respuesta se espera que sea sostenida al menos durante 26 semanas, pero no disponemos de datos de seguimiento a más largo plazo). Parece razonable asumir que se seguirán pautas de retirada y reintroducción del fármaco más que un uso indefinido, dado que el SII-E es una patología benigna que cursa con fases de exacerbación y se ha demostrado su rápido efecto y la ausencia de rebote tras la suspensión del mismo. De cualquier manera esta cuestión se debería definir tras el inicio del manejo clínico de linaclotida. Sería interesante definir en nuevos estudios los factores de riesgo de no respuesta a linaclotida que permitan así predecir qué paciente puede responder a linaclotida y cuál no. Es crucial seleccionar los candidatos a tratamiento con linaclotida, es decir aquellos que cumplan criterios de SII-E Roma-III con enfermedad de moderada a grave, incluyendo a los pacientes no respondedores a los tratamientos habituales con formadores de masa, laxantes y espasmolíticos. En aquellos que exista respuesta sabemos que aparecerá de forma precoz, por lo que no sería adecuado prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas si no se ha obtenido beneficio. A fecha de hoy queda el reto más importante ubicar este nuevo fármaco en nuestra práctica clínica indicándolo a los pacientes apropiados siguiendo los esquemas establecidos y comprobar los beneficios y secundarismos que aparecen en el ámbito clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(8): 697–710.
- 2.- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- 3.- Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci* 2011; 56(9): 2688–2695.
- 4.- Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, et al. Health-related quality of life in functional GI disorders: focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1986–1993.
- 5.- Dennison C, Prasad M, Lloyd A, et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(5): 461–476.
- 6.- Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(5): 502–508.
- 7.- Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7): 917–930.
- 8.- Fortea J, Prior M. Irritable bowel syndrome with constipation: A European-focused systematic literature review of disease burden. *J Med Econ* 2013;16:329-41.
- 9.- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21 e4.
- 10.- Rey E, Mearin F. Prevalencia de trastornos funcionales intestinales en la población española y su asociación con síntomas digestivos altos. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104 (Supl. I):89-90.
- 11.- Fedorak RN, Vanner SJ, Paterson WG, et al. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 3: Irritable bowel syndrome in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2012;26:252-6.
- 12.- Pique JM, Lanás A. Síndrome del intestino irritable: una enfermedad con una elevada carga socioeconómica y sanitaria. *Aten Primaria* 2006;38:69-71.
- 13.- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
- 14.- Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: The efficacy of treatments for irritable bowel syndrome -a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.

- 15.-Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2344–2354.
- 16.- Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(11): 999–e541.
- 17.- Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: Phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-96.
- 18.- Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome -results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
- 19.- Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:587-99.
- 20.- Bueno L, Beaufrand C, Mahajan-Miklos S, et al. Antinociceptive actions of MD-1100, a novel therapeutic agent for C-IBS, in animal models of visceral pain. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(Suppl 2):A283.
- 21.-Ustinova E, Bryant A, Reza T, et al. Oral cyclic guanosine monophosphate(cGMP) desensitizes colonic afferents in an animal model of experimental pain. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl1):S187.
- 22.-Corsetti M, Tack J. Linaclotide: A new drug for the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1:7-20.
- 23.-Vazquez Roque M, Camilleri M. Linaclotide, a synthetic guanylate cyclase C agonist, for the treatment of functional gastrointestinal disorders associated with constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:301-10.
- 24.-Potter LR. Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases. *Pharmacol Ther* 2011;130:71-82.
- 25.- Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol* 2010;649:328-35.
- 26.-Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:312-e84.
- 27.-Brierley SM. Guanylate cyclase-C receptor activation: Unexpected biology. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:632-40.
- 28.-Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, et al. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:196-206.
- 29.-Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 125–132.
- 30.-Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 886–895.
- 31.-Johnston JM, Schneier HA. Clarification of trial end points presented in a recent review of linaclotide. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:13-4.
- 32.-Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527
- 33.-Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:761-8.
- 34.-Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-86 e2.
- 35.-Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-24.
- 36.-Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
- 37.-Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C—a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(1): 49–61.
- 38.-European Medicines Agency. EMA guideline on irritable bowel syndrome (IBS). CPMP/EWP/785/97([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf), March 2003)