

Resumen

La linaclotida se evaluó en un amplio rango de dosis (≈62,5–600 µg) en regímenes de administración fija una vez al día; la mayoría de los ensayos fundamentales utilizaron 72, 145 y 290 µg una vez al día, con dosis más altas en fase de investigación (≥500 µg). La eficacia aumenta ligeramente con la dosis en los análisis agrupados, mientras que la diarrea aumenta con dosis más altas. La administración recomendada es una vez al día, aproximadamente 30 minutos antes de las comidas.

Dosis probadas y regímenes

Esta sección enumera todas las dosis y pautas de tratamiento reportadas en ensayos clínicos y análisis agrupados de la literatura médica, y señala el momento y la duración del tratamiento en dichos estudios. Los principales ensayos aleatorizados emplearon dosis fijas una vez al día; varios ensayos de investigación y regionales evaluaron dosis más bajas (≈62,5–72 µg) y más altas (≥500 µg), con duraciones típicas de tratamiento de 8 a 12 semanas y algunas extensiones más largas reportadas en estudios de seguimiento abiertos [1], [2], [3], [4], [5].

Dosis (µg)	Frecuencia de dosificación	Estudios representativos y N	Tiempo típico reportado	Duración del juicio
62,5 (extremadamente bajo)	Una vez al día (como grupo estudiado)	Incluido en análisis agrupados que abarcan 7 estudios (4107 pacientes en total) [1]	No se informa de manera uniforme en los datos agrupados	Variable entre los ensayos agrupados [1]

Dosis (µg)	Frecuencia de dosificación	Estudios representativos y N	Tiempo típico reportado	Duración del juicio
72	Una vez al día	Ensayo clínico aleatorizado de fase III de CC en India, aleatorizado N = 316 (mITT N = 283; linaclotida n = 142) [4]	Una vez al día (protocolos de prueba), el horario no siempre se especifica [4]	12 semanas [4]
145	Una vez al día	Múltiples ECA (estreñimiento crónico y SII-E); ensayo de hinchazón de PLoS One CC N = 483; fase 2 de OIC: 87 pacientes en el grupo de 145 µg (total aleatorizado 254) [2], [3]	Una vez al día; el consenso recomienda 30 minutos antes de la comida (preferiblemente el desayuno) [6]	8–12 semanas (típico) [2], [3]
290	Una vez al día	Brazos de ECA para SII-C/CC; brazos de ensayos de PLoS One y OIC; dosis recomendada de SII-	Una vez al día; consenso 30 minutos antes de la comida [6]	12 semanas / algunos ensayos 26 semanas de extensión

Dosis (µg)	Frecuencia de dosificación	Estudios representativos y N	Tiempo típico reportado	Duración del juicio
		C en las aprobaciones [2], [3], [7]		reportadas en documentos regulatorios resumidos en revisiones [2], [7]
500	Una vez al día	Estudio multicéntrico abierto en CC resistente al tratamiento: 500 µg diarios, conjunto de seguridad N = 65, conjunto de análisis completo N = 61 [5]	Una vez al día (mundo real/etiqueta abierta); horario no especificado [5]	12 semanas en ese estudio abierto [5]
600 (examinados en análisis agrupados)	Una vez al día	Incluido entre dosis de investigación más altas en análisis agrupados/metanálisis (rango de hasta 600 µg) [1]	No se informa de manera uniforme	Variable entre los ensayos agrupados [1]
• Resúmenes de estudios ◦ Metanálisis agrupado : siete estudios, N total = 4107, evaluaron dosis de 62,5 µg hasta 600 µg y categorizaron				

grupos de dosis (extremadamente baja, baja, media, alta)
para comparaciones de respondedores de CSBM [1].

Dosis (µg)	Frecuencia de dosificación	Estudios representativos y N	Tiempo típico reportado	Duración del juicio
------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------	---------------------

- **Ensayo sobre distensión abdominal por estreñimiento idiopático crónico** : aleatorizado, doble ciego, N = 483, comparó 145 µg y 290 µg una vez al día frente a placebo durante 12 semanas; el análisis primario comparó 145 µg frente a placebo [2].
- **Estreñimiento inducido por opioides (fase 2)** : aleatorizado 1:1:1 a 145 µg, 290 µg o placebo una vez al día durante 8 semanas; aleatorizado N = 254 (87/88/79 por brazo) [3].
- **Fase III aleatorizada india** : brazos de 72 µg y 145 µg frente a placebo; aleatorizado N = 316; mITT N = 283 (Linaclotida = 142) durante 12 semanas [4].
- **Estudio japonés abierto resistente al tratamiento** : 500 µg una vez al día durante 12 semanas en adultos mayores; conjunto de análisis completo N = 61; conjunto de seguridad N = 65 [5].

• Protocolos de aumento de dosis

- La mayoría de los ensayos aleatorios utilizaron dosis fijas de grupos paralelos en lugar de una escalada gradual sistemática; se permitió la reducción o el retiro de la dosis por eventos adversos (principalmente diarrea) en entornos de seguimiento de seguridad o de etiqueta abierta (ejemplos: la reducción de la dosis mejoró la diarrea en el estudio de etiqueta abierta de 500 µg) [2], [3], [5].

Métodos comparativos de eficacia y determinación de dosis

Esta sección resume las comparaciones a nivel de ensayo y los enfoques de determinación de dosis; informa los resultados cuantitativos y los contrastes estadísticos cuando se proporcionan. Los diseños aleatorizados de fase II/III utilizaron grupos paralelos de

dosis fija y criterios de valoración binarios de respuesta (respuestas CSBM/SBM) o cambio en la tasa de SBM; los análisis agrupados y bayesianos evaluaron la relación dosis-respuesta en los distintos ensayos [1], [2], [3], [4].

- **Metodologías de búsqueda de dosis utilizadas**

- **Brazos aleatorizados de dosis fija** en ensayos de fase II/III (p. ej., 145 µg frente a 290 µg frente a placebo) con puntos finales primarios preespecificados (definiciones de respondedores del CSBM o puntos finales coprimarios de la FDA) [2], [3].
- **Los enfoques de redes metaanalíticas y bayesianas** agruparon los resultados de múltiples ensayos y grupos de dosis para comparar los odds ratios y las clasificaciones de probabilidad para las tasas de respuesta al CSBM en las diferentes categorías de dosis [1], [10].

- **Resultados clave de eficacia comparativa (números y estadísticas)**

- **Metanálisis (rango de 62,5 a 600 µg)** : en siete ensayos (N = 4107), los odds ratios (OR) para los respondedores de CSBM frente a placebo fueron significativos en todos los grupos de dosis: OR de dosis extremadamente baja 2,94 (IC del 95 %: 1,98 a 4,34), OR de dosis baja 3,24 (IC del 95 %: 2,44 a 4,31), OR de dosis media 3,08 (IC del 95 %: 1,46 a 6,50) y OR de dosis alta 4,79 (IC del 95 %: 3,04 a 7,54) [1]. La clasificación bayesiana sugirió que el grupo de dosis alta tuvo la mayor probabilidad de tasa máxima de respuesta a CSBM (OR 4,94; IC del 95 % 3,22-7,79; rango de probabilidad 0,87), pero las diferencias entre los grupos de dosis no fueron significativas en las comparaciones directas [1].

- **RCT de distensión abdominal por estreñimiento idiopático crónico (145 frente a 290 µg)** : El respondedor primario (≥ 3 CSBM/semana con ≥ 1 aumento desde el valor inicial durante ≥ 9 de 12 semanas) se cumplió en el 15,7 % de los pacientes con 145 µg frente al 7,6 % con placebo ($P < 0,05$) [2]. Tanto 145 µg como 290 µg mejoraron significativamente la distensión abdominal frente al placebo; aproximadamente un tercio de los pacientes con linaclotida tuvieron una disminución media de ≥ 50 % en la distensión frente al 18 % con placebo ($P < 0,01$) [2].

- **Estreñimiento inducido por opioides (fase 2)** : el cambio medio en SBMs/semana fue de +2,9 en el grupo de 145 µg y de +3,5 en el grupo de 290 µg frente a +1,6 en el grupo placebo ($P < 0,01$ para ambas dosis activas frente a placebo) [3].

- **Ensayo indio de 72 µg/145 µg** : en la población mITT ($N = 283$: linaclotida $n = 142$), la diferencia absoluta en las proporciones de respondedores (CSBM) entre linaclotida y placebo fue del 9,08 % (IC del 95 %: 0,79 %–17,37 %) y para la respuesta general de SBM del 20,79 % (IC del 95 %: 9,54 %–32,04 %) a favor de linaclotida [4].

- **Open-label 500 µg study**: In treatment-resistant older adults (full analysis set $N=61$), JPAC-QOL total score change was -0.89 ± 0.721 ($p<0.001$); SBMs increased by 2.70 ± 7.254 ($p<0.01$) and CSBMs increased by 2.81 ± 5.254 ($p<0.001$) over 12 weeks [5].

- **Interpretation of comparative efficacy**

- Pooled analyses indicate higher doses trend toward greater CSBM responder rates and Bayesian rankings often favor higher dose groups, yet direct pairwise differences between doses in randomized trials are inconsistent and not uniformly significant [1]. Individual trials demonstrate

clinically meaningful benefit at both 145 µg and 290 µg vs placebo for bowel and abdominal symptoms [2], [3], [4].

Safety profiles and population considerations

This section summarizes adverse event rates by dose, special population signals (elderly, pediatric, renal/hepatic impairment), and practical dosing recommendations made by expert consensus and authors. Gastrointestinal adverse events, especially diarrhea, were the dose-related safety signal across trials; monitoring and dose adjustment strategies were usually reactive (reduce/stop) rather than preplanned escalation [2], [3], [5], [6], [8].

- **Dose-stratified safety outcomes**

- **Diarrhea incidence and discontinuations:** In the PLoS One CC bloating trial, diarrhea occurred in 6% (145 µg), 17% (290 µg) and 2% (placebo); AEs led to discontinuation in 5% (145 µg) and 9% (290 µg) [2]. In the OIC phase 2 trial, diarrhea led to discontinuation in 1.1% (145 µg), 5.7% (290 µg), and 1.3% (placebo) [3]. Meta-analysis found no consistent increase in any AE in higher dose groups in indirect comparisons (RR 0.91; 95% CrI 0.60–1.38) but acknowledged heterogeneity and limited direct head-to-head dose comparisons [1].
- **Open-label high dose (500 µg):** Among safety set N=65, seven patients experienced diarrhea that improved with dose reduction or withdrawal [5].
- **Pediatrics (real-world retrospective):** In 93 children (median age 14.7 years), ~33% reported adverse events and 27% discontinued because of adverse events (most commonly diarrhea, abdominal pain, nausea, bloating) [8].

- **Population-specific dosing and guidance**

- **Elderly:** Consensus advises careful monitoring and periodic reassessment in elderly patients although formal dose adjustments are not mandated because linaclotide is minimally systemically absorbed; elderly patients in trials reported diarrhea more frequently in some datasets and require clinical vigilance [6].
- **Renal and hepatic impairment:** Linaclotide is rarely detected in plasma and its metabolites are not CYP-metabolized; consensus and PK reviews indicate no expected need for dose adjustment in renal or hepatic impairment, but formal studies are limited [6], [9], [8].
- **Pediatric use:** Animal data (juvenile mice deaths) prompted contraindication in children <6 years and caution or avoidance in 6–17 years in some product literature; pediatric randomized phase 3 trials and retrospective pediatric data exist but pediatric dosing/labeling remains investigational and safety signals required careful evaluation [14], [26], [8].
- **Practical administration advice:** Expert consensus recommends taking linaclotide approximately 30 minutes before a meal (preferably breakfast) and counselling patients about the risk of diarrhea and management steps [6].

- **Dose modification strategies in practice**

- Trials typically allowed discontinuation or symptomatic management for diarrhea; several open-label/clinical practice reports document improvement after dose reduction or stopping the drug [5], [8]. Systematic stepwise upwards titration schemes are not commonly reported in the pivotal fixed-dose randomized trials [2], [3], [1].

Pharmacokinetics, bioavailability and regulatory dosing guidance

This section covers PK/PD determinants that affect dosing choices and compares regulatory approved doses with investigational regimens. Linaclotide acts locally in the gut (GC-C agonist), is minimally systemically absorbed, is converted to an active metabolite (MM-419447), and is proteolyzed in the intestine; these properties underlie once-daily luminal dosing and the absence of systemic dose adjustments in renal/hepatic impairment [8], [9], [7].

- **PK and bioavailability points relevant to dosing**

- **Minimal systemic exposure:** Linaclotide is minimally absorbed after oral administration; systemic detection is rare, and its active metabolite (MM-419447) is present but both are degraded in the GI tract, supporting local luminal action and once-daily oral dosing [8], [9].
- **Local mechanism and onset:** Activation of guanylate cyclase-C increases luminal cGMP, chloride/bicarbonate secretion and intestinal transit; PK/PD links support once-daily dosing with clinical effect onset often within the first week in trials [8], [9].
- **Pediatric animal signal:** Preclinical juvenile rodent toxicity (mortality in juvenile mice) informed contraindications in very young children and impacted pediatric development plans [8].

- **Regulatory approved doses versus investigational doses**

- **Approved doses:** Regulatory reviews and product summaries identify 145 µg once daily for chronic constipation and 290 µg once daily for IBS-C as licensed adult doses in the major jurisdictions summarized in the literature [7], [13].

- **Investigational/higher doses:** Trials and pooled analyses have evaluated doses up to 600 µg and single-center/open-label 500 µg daily regimens (e.g., treatment-resistant CC), and pooled Bayesian rankings sometimes favor higher dose categories for CSBM response, but direct randomized head-to-head superiority is inconsistent [1], [5], [10].

- **Practical optimal dosing from studies:** Individual RCTs demonstrate clinically significant benefit with both 145 µg and 290 µg once daily versus placebo; pooled data suggest higher doses may increase responder probability but with higher diarrhea risk that needs clinical balancing [1], [2], [3]. Expert consensus recommends once-daily administration 30 minutes before a meal and continuing treatment in objective responders, with monitoring for diarrhea and periodic reassessment especially in elderly patients [6].

References

[1] J. Yang and Y. Lei, "Comparison of the Efficacy and Safety of Different Doses of Linaclotide for Patients with Chronic Constipation: A Meta-Analysis and Bayesian Analysis," Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2021. doi: [10.1155/2021/9923879](https://doi.org/10.1155/2021/9923879)

[2] B. E. Lacy et al., "Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: a randomized, controlled trial," PLoS ONE, 2015. doi: [10.1371/JOURNAL.PONE.0134349](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0134349)

[3] D. M. Brenner et al., "Efficacy and safety of linaclotide for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain syndromes from a phase 2 randomized study," Pain, 2020. doi: [10.1097/J.PAIN.0000000000001754](https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001754)

[4] S. K. Sinha et al., "Efficacy and Safety of Linaclotide in Indian Patients with Chronic Constipation- A Randomized, Multicentre, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study," Japanese journal of gastroenterology., 2025. doi: [10.52338/jjogastro.2025.4979](https://doi.org/10.52338/jjogastro.2025.4979)

[5] T. Yoshihara et al., "Efficacy and safety of linaclotide in treatment-resistant chronic constipation: A multicenter, open-label study," Neurogastroenterology and Motility, 2024. doi: [10.1111/nmo.14938](https://doi.org/10.1111/nmo.14938)

[6] E. Rey et al., "Optimizing the use of linaclotide in patients with constipation-predominant irritable Bowel syndrome: an expert consensus report," Advances in Therapy, 2017. doi: [10.1007/S12325-016-0473-8](https://doi.org/10.1007/S12325-016-0473-8)

[7] B. L. Love, A. Johnson, and L. S. Smith, "Linaclotide: A novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome," American Journal of Health-system Pharmacy, 2014. doi: [10.2146/AJHP130575](https://doi.org/10.2146/AJHP130575)

[8] H. Yang and T. Ma, "Luminally Acting Agents for Constipation Treatment: A Review Based on Literatures and Patents," Frontiers in Pharmacology, 2017. doi: [10.3389/FPHAR.2017.00418](https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00418)

[9] N. Lee and A. Wald, "The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linaclotide," Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2011. doi: [10.1517/17425255.2011.572875](https://doi.org/10.1517/17425255.2011.572875)

[10] D. K. Atluri et al., "Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis," Neurogastroenterology and Motility, 2014. doi: [10.1111/NMO.12292](https://doi.org/10.1111/NMO.12292)

[11] P. Layer and V. Stanghellini, "Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation,"

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014. doi:
[10.1111/APT.12604](https://doi.org/10.1111/APT.12604)