

Serie  
**Tratamiento del Trastorno  
Intestinal Funcional**

**Linaclotida**

**Linaclotida en el Síndrome de Intestino Irritable  
con Constipación**

*ADIS, Auckland, Nueva Zelanda*

**Drugs**

74(1):53-60, Ene 2014





EN SÍNDROME INTESTINO IRRITABLE CON CONSTIPACIÓN



### **LINAZIC es ÚNICO y NOVEDOSO EN SU CLASE.**

LINACLOTIDE ES UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE LA GUANILATO CICLASA C DE LAS CÉLULAS EPITELIALES INTESTINALES.



### **MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE LOS INDICADORES DE CALIDAD DE VIDA. (1)**



### **MEJORA EL DOLOR, LA DISTENSIÓN ABDOMINAL Y LA FUNCIÓN INTESTINAL. (1)(2)(3)**

POSEE ACCIÓN ANTINOCICEPTIVA Y ANTIHIPERALGÉSICA RESPONSABLE DE LA REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL DOLOR ABDOMINAL EN EL 70% DE LOS PACIENTES TRATADOS. (4)



### **NO POSEE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS NI ACCIÓN SISTÉMICA GRACIAS A QUE ACTÚA LOCALMENTE EN LA MUCOSA INTESTINAL Y PRÁCTICAMENTE NO SE ABSORBE. (5)(6)**



(1). Quigley EMM, 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. (2). Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, 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(11):1702–12. (3). 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(11): 1714–24. (4). McCormac P. Linaclotide: A Review of Its Use in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation. *Drugs* (2014) 74:53–60. (5). Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci.* 2010;86(19–20):760–5. (6). 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(1–3):328–35.

PRESENTACIÓN:

**145 mcg:** Envases conteniendo 30 cápsulas | **290 mcg:** Envases conteniendo 30 cápsulas

# Linaclotida en el Síndrome de Intestino Irritable con Constipación

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Linacotide: A Review of its Use in the Treatment of Irritable Bowel  
syndrome with Constipation**

del autor  
**McCormack P**

integrante de  
ADIS, Auckland, Nueva Zelanda

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por  
**Drugs**  
74(1):53-60, Ene 2014

***La linaclotida, un péptido sintético no absorbible desde el intestino, es el primer agente de su clase aprobado en los EE.UU. para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con constipación. En diversos estudios se demostró que el fármaco es útil para la mejoría del dolor abdominal y de la función intestinal.***

## Introducción y objetivos

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno intestinal funcional, de causa desconocida, que cursa con dolor abdominal recurrente, que por lo general se alivia con la defecación, y cambios en el aspecto de la materia fecal y la frecuencia defecatoria. El meteorismo, la urgencia para defecar, el esfuerzo defecatorio, las flatulencias, el tenesmo y la presencia de moco en las heces son algunos de sus síntomas. La prevalencia de SII en la población general se estima en 5% a 20%. Esta enfermedad es más común en las mujeres y en los adultos jóvenes, menores de 55 años. Su diagnóstico se basa en el cuadro clínico y en la exclusión de otras enfermedades orgánicas. Existen tres subtipos de SII: con constipación (SII-C), con diarrea (SII-D) y con síntomas mixtos o alternantes (SII-M).

Al momento del presente estudio (2014) no había fármacos aprobados específicamente para el tratamiento del SII en los EE.UU. En 2012, la linaclotida, un agonista sintético del receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C), fue aprobada en ese país para el tratamiento sintomático del SII-C de intensidad moderada a grave, en pacientes adultos. Anteriormente, la linaclotida había sido aprobada para el tratamiento de la constipación crónica idiopática, también en pacientes adultos.

La presente revisión describe la eficacia y la tolerabilidad de la linaclotida en el tratamiento de los pacientes adultos con SII-C y repasa sus propiedades farmacológicas.

## Propiedades farmacológicas

La linaclotida es un péptido sintético de 14 aminoácidos, relacionado estructuralmente con los péptidos hormonales endógenos guanilina (15 aminoácidos) y uroguanilina (16 aminoácidos) y con las enterotoxinas bacterianas termoestables (péptido ST de *Escherichia coli*, 19 aminoácidos). Es estable al pH del jugo gástrico y no es hidrolizado por la

pepsina; por el contrario, el líquido yeyunal produce su degradación. El fármaco presenta baja biodisponibilidad sistémica; luego de su administración oral, la linaclotida actúa sólo localmente, en la luz del intestino.

A semejanza de los péptidos guanilínicos, la linaclotida se une fuertemente al receptor de la GC-C, expresado en la superficie luminal del epitelio intestinal. Activa el receptor y actúa como un potente agonista de la GC-C, que estimula la producción intracelular de GMPc, un segundo mensajero que regula la secreción intestinal de líquidos y electrolitos mediante la activación del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En pacientes con SII-C, la administración de linaclotida por vía oral, en dosis de 1000 µg una vez al día, por 5 días, acelera de manera significativa el tránsito colónico en general, el vaciamiento del colon y la evacuación intestinal. En modelos con animales, la linaclotida también ejerce efectos antinociceptivos y analgésicos, lo que sugiere que el fármaco puede actuar sobre el componente del dolor en los trastornos intestinales funcionales. La actividad antinociceptiva de la linaclotida se confirmó en estudios clínicos. No se recomienda el uso del fármaco en pediatría.

La biodisponibilidad oral de la linaclotida es menor del 0.1%, por lo que sus efectos son exclusivamente intraluminales, a través de su metabolito activo de 13 aminoácidos, el MM-419447. Entre el 3% y 5% de este metabolito activo es recuperado sin modificaciones en la materia fecal. La administración de linaclotida por vía oral después de un desayuno rico en grasas produce deposiciones más frecuentes y eventos adversos más graves que su empleo en ayunas, por lo que se recomienda su administración 30 minutos antes de los alimentos. La linaclotida es metabolizada por un mecanismo proteolítico, lo que implica que la edad, el sexo o la insuficiencia renal o hepática no alteran su farmacocinética.

**Tabla 1.** Eficacia de la linaclotida por vía oral, en dosis de 290 µg una vez por día, en pacientes con síndrome de intestino irritable con constipación. Resultados de 2 estudios multicéntricos, en fase III, aleatorizados y de doble enmascaramiento: Estudio 31 (12 semanas) y Estudio 302 (26 semanas).

Parámetro de eficacia <sup>a</sup>	Estudio 31		Estudio 302	
	Linaclotida (n = 405)	Placebo (n = 395)	Linaclotida (n = 401)	Placebo (n = 403)
Dolor/molestia abdominal a las 12 semanas (% de pacientes que respondieron) <sup>b</sup>	54.8 <sup>*</sup>	41.8	54.1 <sup>**</sup>	38.5
Grado de alivio a las 12 semanas (% de pacientes que respondieron) <sup>b</sup>	37.0 <sup>**</sup>	18.5	39.4 <sup>**</sup>	16.6
Dolor/molestia abdominal a las 26 semanas (% de pacientes que respondieron)			53.6 <sup>**</sup>	36.0
Grado de alivio a las 26 semanas (% de pacientes que respondieron)			37.2 <sup>**</sup>	16.9
Dolor/molestia abdominal a las 12 semanas (% de respuesta sostenida)	53.1 <sup>*</sup>	41.5	53.6 <sup>**</sup>	38.0
Grado de alivio a las 12 semanas (% de respuesta sostenida)	33.8 <sup>**</sup>	18.2	36.7 <sup>**</sup>	15.6
Dolor/molestia abdominal a las 26 semanas (% de respuesta sostenida)			51.9 <sup>**</sup>	33.3
Grado de alivio a las 26 semanas (% de respuesta sostenida)			33.2 <sup>**</sup>	14.1
<b>Cambio promedio en el puntaje, desde el inicio hasta las 12 semanas:</b>				
Peor dolor abdominal <sup>c</sup>	-1.9 <sup>**</sup>	-1.1	-1.9 <sup>†</sup>	-1.1
Molestia abdominal <sup>c</sup>	-2.0 <sup>**</sup>	-1.2	-1.9 <sup>†</sup>	-1.1
Meteorismo abdominal <sup>c</sup>	-1.9 <sup>**</sup>	-1.1	-1.9 <sup>†</sup>	-1.0
Sensación de plenitud abdominal <sup>c</sup>	-2.0 <sup>**</sup>	-1.1	-2.0 <sup>†</sup>	-1.1
Cólicos abdominales <sup>c</sup>	-1.7 <sup>**</sup>	-1.1	-1.8 <sup>†</sup>	-1.1
Movimientos intestinales espontáneos completos por semana	+2.3 <sup>**</sup>	+0.7	+2.2 <sup>†</sup>	+0.7
Movimientos intestinales espontáneos por semana	+3.9 <sup>**</sup>	+1.1	+4.0 <sup>†</sup>	+1.3
Consistencia de las heces <sup>d</sup>	+2.1 <sup>**</sup>	+0.7	+1.9 <sup>†</sup>	+0.6
Esfuerzo para defecar <sup>e</sup>	-1.3 <sup>**</sup>	-0.7	-1.2 <sup>†</sup>	-0.7
Gravedad de la constipación <sup>e</sup>	-1.2 <sup>**</sup>	-0.6	-1.2 <sup>†</sup>	-0.6
Gravedad del SII <sup>e</sup>	-1.0 <sup>**</sup>	-0.5	-0.9 <sup>†</sup>	-0.6

SII, síndrome de intestino irritable.  
<sup>\*</sup> p < 0.001, <sup>\*\*</sup> p < 0.0001 (en comparación con placebo).  
<sup>†</sup> Estadísticamente significativo, pero no se informa el valor de p.  
<sup>a</sup> Las tasas de pacientes que respondieron derivan de los análisis europeos, mientras que los cambios promedio en los síntomas derivan de análisis estadounidenses.  
<sup>b</sup> Criterio de valoración coprimario (análisis europeos).  
<sup>c</sup> Evaluado en una escala ordinal de 11 puntos (0 = ninguno; 10 = muy grave).  
<sup>d</sup> Evaluado en la *Bristol Stool Form Scale* de 7 puntos.  
<sup>e</sup> Evaluado en una escala ordinal de 5 puntos (1 = ninguno; 5 = muy grave).

**Tabla 2.** Efecto de la linaclotida por vía oral, en dosis de 290 µg una vez por día. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (período de 12 semanas) en pacientes con síndrome de intestino irritable con constipación, participantes de 2 estudios multicéntricos, en fase III, aleatorizados y de doble enmascaramiento: Estudio 31 y Estudio 302.

Instrumento para medir la calidad de vida relacionada con la salud	Cambio promedio desde el inicio hasta las 12 semanas			
	Estudio 31		Estudio 302	
	Linaclotida (n = 405)	Placebo (n = 395)	Linaclotida (n = 401)	Placebo (n = 403)
Puntaje general de la IBS-QoL <sup>a</sup>	18.5 <sup>*</sup>	15.0	17.3 <sup>***</sup>	11.0
Índice de utilidad EQ-5D <sup>b</sup>	0.08 <sup>*</sup>	0.05	0.09 <sup>**</sup>	0.05
EQ-5D (escala visual analógica)	6.3	3.9	7.0 <sup>*</sup>	4.7

IBS-QoL: *Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life*; EQ-5D: *EuroQoL-5 dimensions*.  
<sup>\*</sup> p < 0.01, <sup>\*\*</sup> p < 0.001, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.0001 (linaclotida en comparación con el placebo).  
<sup>a</sup> Cuestionario de 34 ítems (8 subescalas), con puntajes sobre una escala de 5 puntos (1 = no, 5 = mucho).  
<sup>b</sup> Cuestionario de 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades de la vida diaria, dolor/molestia, ansiedad/depresión). Puntajes obtenidos mediante una escala visual analógica o por respuestas descriptivas convertidas a puntajes.

Eficacia terapéutica

Dos estudios multicéntricos (NCT00948818 [Estudio 31] y NCT00938717 [Estudio 302]), en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo evaluaron la eficacia terapéutica de la linaclotida para el tratamiento de los pacientes con SII-C. El Estudio 31 abarcó un primer período de 12 semanas, durante las cuales 800 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir linaclotida por vía oral, en dosis de 290 µg, una vez por día, o placebo. En el segundo período aleatorizado se retiraron los fármacos. En el Estudio 302, 804 pacientes fueron asignados a recibir linaclotida, en

dosis de 290 µg diarios, por 26 semanas. En ambos estudios, los resultados se analizaron por la intención de tratar. Los pacientes fueron adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de SII-C de acuerdo con los criterios de Roma II modificados; el 90% eran mujeres. Los criterios de inclusión abarcaron un puntaje promedio ≥ 3 en la escala de 11 puntos de dolor abdominal, un promedio de ≤ 5 movimientos intestinales espontáneos (MIE) por semana y < 3 MIE completos por semana. El movimiento intestinal se consideró “espontáneo” cuando no se utilizaban laxantes, enemas o supositorios en las 24 horas previas, en tanto que el movimiento intestinal se



clasificó como “completo” cuando iba acompañado por la sensación de vaciado intestinal completo. Fueron excluidos los pacientes con diarrea.

Los resultados de ambos estudios mostraron que tanto el porcentaje de pacientes que respondieron (mejoría del dolor abdominal) como el grado de mejoría fueron significativamente mayores en el grupo de linaclotida ( $p < 0.001$ ) en relación con el placebo. La mejoría en los síntomas abdominales y en la función intestinal también fue significativamente mayor con linaclotida que con placebo. En el Estudio 31, de acuerdo con lo establecido en su protocolo, al terminar el período de estudio de 12 semanas, los pacientes fueron reasignados aleatoriamente para recibir linaclotida o placebo. En los pacientes tratados con linaclotida durante el estudio, que fueron reasignados a recibir el placebo, empeoró el dolor abdominal y disminuyeron los MIE completos, en forma similar a los sujetos que habían recibido placebo durante el estudio.

### Calidad de vida relacionada con la salud y tolerabilidad

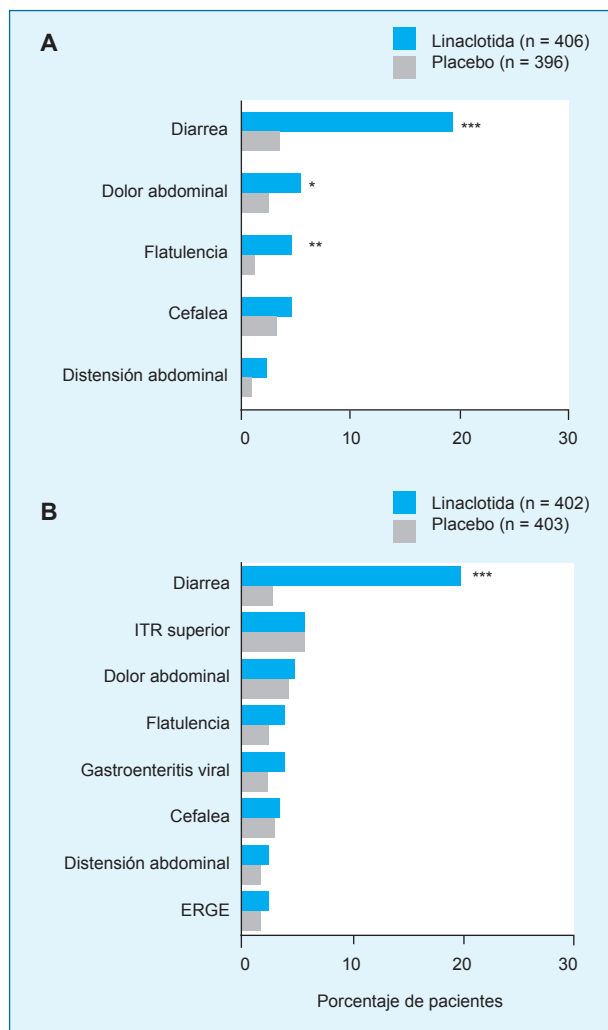
La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó por los cambios en la escala *Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life* (IBS-QoL) y mediante el índice de utilidad EURO-QoL de 5 dimensiones, desde el inicio del estudio hasta su finalización. El análisis indicó una mejoría significativamente mayor ( $p < 0.01$ ) del IBS-QoL en los pacientes tratados con linaclotida, frente al grupo placebo. Esta superioridad se mantuvo para todas las subescalas del Estudio 302 y del Estudio 31. Las subescalas que mostraron mayor mejoría fueron “rechazo de la comida”, “preocupación por la salud” e “imagen corporal”.

Un análisis combinado de los 2 estudios, sobre los cambios de la escala *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI), encontró que en los pacientes tratados con linaclotida mejoraron significativamente, durante el transcurso del estudio, los puntos de “presentismo”, “productividad general” e “interferencia en las actividades de la vida diaria”. No se detectaron cambios significativos en el “ausentismo”.

Las tasas de eventos adversos asociados con el tratamiento, en el Estudio 31 y en el Estudio 302, fueron del 56% y 65%, respectivamente, para los pacientes tratados con linaclotida, y del 53% y 57%, en igual orden, para los sujetos que recibieron placebo. La diarrea fue el evento adverso más común, con una incidencia significativamente mayor en el grupo de linaclotida ( $p < 0.0001$ ). La diarrea también fue más frecuente en los pacientes mayores de 65 años, en aquellos con hipertensión y en los sujetos diabéticos, pero no se asoció con complicaciones clínicamente significativas, como deshidratación o hipotensión ortostática. La mayoría de los eventos adversos (92% a 98%) fue leve o moderada. La diarrea fue el motivo más frecuente de discontinuación del tratamiento.

### Posología y administración

En los EE.UU., la linaclotida se indica para el tratamiento sintomático del SII-C moderado a grave, en pacientes adultos  $> 18$  años. La dosis recomendada por vía oral es de una cápsula de 290  $\mu\text{g}$  una vez al día, por lo menos 30 minutos antes de las comidas. La linaclotida también está aprobada para la constipación idiopática crónica en pacientes adultos, en dosis de



**Figura 1.** Tolerabilidad de la linaclotida por vía oral, en dosis de 290  $\mu\text{g}$  diarios, en pacientes con síndrome de intestino irritable con constipación. Se muestran los efectos adversos informados por  $\geq 2\%$  de los pacientes y con una incidencia numéricamente mayor que en los pacientes que recibieron placebo.

Datos extraídos de 2 estudios multicéntricos, en fase III, aleatorizados, enmascarados y controlados con placebo: (A) Estudio 31 (12 semanas) y (B) Estudio 302 (26 semanas).

ITR, infección del tracto respiratorio; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.0001$  (en relación con placebo).

145  $\mu\text{g}$  una vez al día. La eficacia de la linaclotida ha sido demostrada en tratamientos de 6 meses. Las terapias más prolongadas requieren la reevaluación periódica de los pacientes, especialmente si son ancianos. Dado que el fármaco no se absorbe de manera sistémica, no es necesario realizar ajustes de la dosis con la edad, la función renal o hepática. La eficacia y la seguridad de la linaclotida no han sido establecidas en los niños ni en los adolescentes.

### Papel actual de la linaclotida en el tratamiento del SII-C

El tratamiento de primera línea del SII-C habitualmente abarca la inclusión de fibras y modificaciones dietarias, así como la administración de fármacos dirigidos a los síntomas específicos, como los laxantes para la constipación y los antiespasmódicos para el dolor abdominal. Otros fármacos habitualmente usados son los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la ri-

faximina y los probióticos. La lubiprostona, un activador del canal del cloruro, está aprobada en los EE.UU., aunque no en Europa, para el tratamiento de las mujeres con SII-C. El tegaserod, un agonista del receptor de la 5-hidroxitriptamina, fue aprobado inicialmente en los EE.UU., pero luego fue retirado del mercado debido a la aparición de eventos adversos cardiovasculares.

La linaclotida, un potente agonista del receptor de la GC-C, es el primer fármaco de su clase para el tratamiento del SII-C. Los otros agonistas de la GC-C están en distintas fases de evaluación, como el plecanatide y el SP-333, análogos sintéticos de la hormona endógena uroguanylina. Estos fármacos son investigados para el tratamiento del SII-C, la constipación crónica idiopática, la constipación inducida por opioides y la colitis ulcerosa. Dos estudios clínicos similares evaluaron la eficacia de la linaclotida. El fármaco fue significativamente superior al placebo en el porcentaje de pacientes que respondieron, en la magnitud de la mejoría y en la mejoría de síntomas específicos (dolor abdominal, molestia abdominal, deposiciones, esfuerzo defecatorio, meteorismo, cólicos y repleción). Los efectos de la linaclotida se observan en la semana de iniciado el tratamiento y persisten mientras éste dura. El fármaco también mejoró la calidad de vida de los pacientes y su desempeño laboral, medido por las escalas IBS-QoL y WPAI.


La falta de absorción sistémica de la linaclotida hace que, en general, sea bien tolerada. La diarrea fue el principal efecto adverso informado. La diarrea aparece con mayor frecuencia en pacientes con riesgo de presentar alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico (diabéticos, hipertensos y an-

cianos). Si bien la diarrea fue de intensidad leve a moderada y no se informaron casos graves, constituyó la primera causa de abandono del tratamiento. Los estudios preliminares de la relación costo-beneficio del fármaco sugieren que la linaclotida es rentable si se la compara con la lubiprostona.

### Conclusiones

La linaclotida es un péptido sintético, análogo de la guanilina y la uroguanilina, y el primer agente de su clase con efecto agonista sobre el receptor de GC-C. También es el primer fármaco aprobado en los EE.UU. específicamente para el tratamiento del SII-C. La linaclotida no se absorbe y actúa exclusivamente en la luz intestinal. Hasta el momento de la presente revisión, los estudios habían demostrado que la linaclotida es útil para la mejoría del dolor abdominal y de la función intestinal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <b>(Quick Response Code, QR)</b>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/154134">www.siicsalud.com/dato/resic.php/154134</a>



EN SÍNDROME INTESTINO IRRITABLE CON CONSTIPACIÓN



- **ÚNICO AGENTE APROBADO POR LA EMA (UNIÓN EUROPEA) Y LA FDA (EE.UU.) PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES Y HOMBRES CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE ACOMPAÑADO DE CONSTIPACIÓN.** (1)(2)
- **APROBADO POR LA EMA PARA TRATAMIENTO DE LA CONSTIPACIÓN HABITUAL IDIOPÁTICA.** (1)
- **SE ADMINISTRA POR VÍA ORAL 30 MINUTOS ANTES DE INGERIR ALIMENTOS.** (2)
- **NO REQUIERE AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES ANCIANOS O CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA.** (1)



(1). European Medicines Agency. Linaclotide: summary of product characteristics. 2013.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002490/WC500135622.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf), Accessed 7 Nov 2013.

(2). US FDA. Linaclotide capsules: US prescribing information. 2012. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202811s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202811s000lbl.pdf), Accessed 7 Nov 2013.

PRESENTACIÓN:

**145 mcg:** Envases conteniendo 30 cápsulas | **290 mcg:** Envases conteniendo 30 cápsulas



# SÍNDROME INTESTINO IRRITABLE CON CONSTIPACIÓN



  
**LINAZIC**<sup>®</sup>  
LINACLOTIDE



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

W W W . R A F F O . C O M . A R