

LINACLOTIDA

**Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de Atención Primaria
Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara
Núñez Martín JM. Servicios Centrales del SESCAM**

La linaclotida es el primer medicamento con indicación expresa para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos, que no se ha comparado con el tratamiento existente (laxantes, espasmolíticos y antidepresivos) pero que puede resultar de utilidad en algunos pacientes.

INDICACIONES

La linaclotida (LIN) está indicada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.¹

Es un fármaco sometido a visado de inspección, con cupón precinto diferenciado.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de LIN es una cápsula de 290 mcg una vez al día. El médico deberá evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. Si los pacientes no han experimentado una mejora de los síntomas tras cuatro semanas de tratamiento, se recomienda que se los someta a una nueva exploración y que se reconsideren los beneficios y riesgos de proseguir con la administración del medicamento.¹

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Tanto la LIN como su metabolito activo se unen al receptor de la guanilato ciclasa en la superficie luminal del epitelio intestinal, lo que aumenta la concentración de GMP cíclico en el ambiente extracelular e intracelular. A escala extracelular, el GMP cíclico disminuye la actividad de las fibras nociceptivas y a nivel intracelular causa la secreción de cloruro y bicarbonato en la luz intestinal, lo que aumenta la cantidad de líquido intestinal y acelera el tránsito. Ha demostrado que reduce el dolor visceral y acelera el tránsito gastrointestinal en modelos animales y el colónico en humanos.¹

En general, la LIN no se absorbe y apenas es detectable en el plasma tras la administración oral de las dosis terapéuticas y, por lo tanto, no pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos típicos. Se metaboliza localmente en el tubo digestivo y da lugar a su principal metabolito activo, destirosina. Ambos son proteolizados por enzimas en péptidos más pequeños y aminoácidos que pueden estar presentes de manera natural.^{1,2}

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de la LIN se fundamenta en dos ensayos clínicos en fase III^{3,4}, frente a placebo, randomizados, doble-ciego y multicéntricos. La inclusión de pacientes se basó en los criterios de Roma-II (ligeramente adaptados a Roma-III⁵) para pacientes con SII-E, de acuerdo con las sugerencias previas de la EMA⁶. Ambos estudios tuvieron un periodo de selección inicial de hasta 21 días en los que se suspendieron los medicamentos no permitidos para el tratamiento del dolor o estreñimiento del SII-E, seguidos de 14 a 21 días de pre-tratamiento donde se registró la evaluación diaria y semanal de los síntomas. Se permitió como tratamiento de rescate bisacodilo y

laxantes formadores de masa/fibra soluble (A06AC), siendo utilizados en un 2,26% de los pacientes con placebo y por el 3,11% del brazo de linaclotida, el 90% de los cuales durante toda la duración de los ensayos. El 90% de los participantes fueron mujeres mayoritariamente caucásicas.

De los dos estudios, el estudio LIN-MD-31³ de 12 semanas, no fue tenido en cuenta por la EMA al no alcanzar los 6 meses de duración para tratamientos continuados. Los pacientes que completaron este estudio, se incluyeron en un estudio de retirada aleatorizado doble-ciego de 4 semanas, donde empeoraron los síntomas pero no se observó efecto rebote.

El estudio MCP-103-302⁴ de 26 semanas de duración fue el único tenido en cuenta por la EMA.

Las variables principales en ambos estudios fueron dos:

- respuesta al dolor/reducción de malestar abdominal en la semana 12/26, siendo necesario alcanzar una mejoría $\geq 30\%$ (moderadamente importante)⁷ respecto al valor basal, durante al menos la mitad de semanas del estudio (6/12). No debía observarse empeoramiento en la otra variable respecto a la basal;
- respuesta en el grado de alivio del SII en la semana 12/26, debiendo ser alivio «considerable» o «completo», durante al menos la mitad de semanas del estudio (6/12).

En la tabla 1 se exponen los resultados, donde cabe destacar que cerca del 50% de los pacientes no respondieron adecuadamente al tratamiento con LIN. No se ha establecido el efecto rebote a largo plazo.

SEGURIDAD

La LIN es un análogo de la enterotoxina termoestable del E.coli, y está estrechamente emparentada con las producidas por Y. enterocolitica y V. cholerae, por lo que su efecto adverso más frecuente es la diarrea: entre un 10% y 30% de los pacientes la presentan en diverso grado y persiste más de un mes en la mitad de ellos, aunque solo en un 2% es grave. La diarrea puede provocar deshidratación, hipopotasemia, reducción de la concentración de bicarbonato en sangre, mareos e hipotensión ortostática. Son frecuentes también gastroenteritis víricas, dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal, y poco frecuentes incontinencia fecal y urgencia defecatoria.^{1,2}

No debe usarse en personas hipersensibles a la LIN y tampoco en pacientes con bloqueo estomacal o intestinal conocido o presunto². No debería utilizarse en población pediátrica ni en mayores de 75 años al carecer de estudios e información en estas poblaciones.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico del SII-E^{7,8,9} incluye el uso de

fármacos espasmolíticos, laxantes no osmóticos y antidepresivos (tricíclicos o paroxetina), de uso extendido en estos pacientes en ausencia de alternativas. La aparición de LIN con indicación expresa para pacientes con SII-E puede ser una alternativa en aquellos que no responden al tratamiento habitual o donde esté contraindicado. Cabe recordar que el tratamiento actual está avalado por escasa evidencia y fuera de ficha técnica, a pesar de lo cual, tiene una tasa aceptable de respondedores, con un coste de tratamiento menor. Aunque la LIN es el primer fármaco con su indicación, ofrece interrogantes por resolver, como la elevada tasa de pacientes no respondedores (cerca del 50%), que hace necesario un seguimiento durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Ello unido a la falta de ensayos comparativos frente a las alternativas utilizadas no permite establecer su lugar en la terapéutica. Por otro lado, la diarrea y sus consecuencias, han hecho que sea un fármaco de especial seguimiento (▼) y que esté sometido a visado de inspección, reser-

vando su uso en Castilla La Mancha al: “tratamiento sintomático del SII-E de carácter grave en adultos, que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección del SII-E disponibles o que sean intolerantes a los mismos”.

CONCLUSIONES

1. Linaclotida es el primer fármaco comercializado con indicación expresa para el SII-E.
2. Solo se ha comparado con placebo y presenta una elevada tasa de no respondedores, lo que impide establecer su lugar en la terapéutica.
3. Puede resultar útil utilizado conforme visado, en casos graves de pacientes que no respondan adecuadamente o sean intolerantes a los tratamientos de elección

Presentaciones: Constella® 290 mcg 28 cápsulas duras (63,82 €).
Grupo terapéutico A06AX. Otros medicamentos contra el estreñimiento.
Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

| | |
|------------------------------|--------|
| Linaclotida 290 mcg/24 horas | 2,28 € |
| Amitriptilina 25 mg/24 horas | 0,04 € |
| Lactitol 10 g/24 horas | 0,18 € |
| Ispaghula 3,5 g/12 horas | 0,22 € |
| Paroxetina 20 mg/24 horas | 0,22 € |
| Mevebirina 135 mg/8 horas | 0,26 € |
| Metilcelulosa 1,5 g/24 horas | 0,53 € |

Fuente: Nomenclátor de Facturación diciembre 2014

| | MCP-103-302 ⁴ | | | LIN-MD-31 ³ | | |
|---|--------------------------|-------------|------------------------------|------------------------|-----------|------------------------------|
| | Linaclotida | Placebo | OR (IC-95%) p-valor | Linaclotida | Placebo | OR (IC-95%) p-valor |
| N (ITT) | 401 | 403 | | 405 | 395 | |
| Respuesta al dolor/malestar abdominal en la semana 12 | 217 (54.1%) | 155 (38.5%) | 1.90 (1.43-2.52) p<0.0001 | 222 (55%) | 165 (42%) | 1.70 (1.28-2.25) p=0.0002 |
| Respuesta en el grado de alivio del SII en la semana 12 | 158 (39.4%) | 67 (16.6%) | 3.26 (2.34-4.53) p<0.0001 | 150 (37%) | 73 (18%) | 2.61 (1.89-3.62) p<0.0001 |
| Respuesta al dolor/malestar abdominal en la semana 26 | 215 (53.6%) | 145 (36%) | 2.06 (1.55-2.73) p<0.0001 | - | - | - |
| Respuesta en el grado de alivio del SII en la semana 26 | 149 (37.2%) | 68 (16.9%) | 2.90 (2.09-4.04) p<0.0001 | - | - | - |

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha técnica de Constella®. Laboratorio Almirall. Autorizada 12 de marzo de 2013.
- 2.- Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Constella®. Scientific Discussion. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf [Consultado noviembre de 2014]
- 3.- LIN-MD-31: 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 linacotide in irritable bowel syndrome with constipation. *American Journal of Gastroenterology* (2012).107: 1714–24.
- 4.- MCP-103-302: Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. Linacotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *American Journal of Gastroenterology* (2012). 107: 1702–12
- 5.- Quigley EM, Tack J, Chey WD et al. Randomised clinical trials: linacotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2013). 37: 49–61.
- 6.- Mearin F; Síndrome del intestino irritable: nuevos criterios de Roma III. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(9):335-43.
- 7.- Spiegel B et al: Measuring IBS patient reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale: results from the proof cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 20: 1159-1170.
- 8.-Sera T. Et al. Guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29 (8):467-521. Disponible en <http://goo.gl/B91Ae5> (consultado en noviembre de 2014).
- 9.- NICE. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. CG61- feb 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012