

LINACLOTIDA

Síndrome del intestino irritable

2014; (08)

<http://dx.doi.org/10.11119/IEM2014-08>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

Linaclotida (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

▼ Constella® (Almirall S.A.)

GRUPO TERAPÉUTICO

A06AX – Otros medicamentos contra el estreñimiento

PUNTOS CLAVE

- Linaclotida (LI) ha sido autorizada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) moderado-grave en adultos. Su visado restringe el uso a casos graves que no respondan adecuadamente o sean intolerantes a los tratamientos de elección.
- LI se ha mostrado eficaz en ECA frente a placebo, pero el 50% de pacientes no respondieron adecuadamente y las limitaciones de los estudios reducen la relevancia clínica de los resultados. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea (20%), que se prolongó más de 28 días en la mitad de los pacientes, fue grave en el 2% y causó abandono del tratamiento en el 5%.
- No se dispone de estudios a largo plazo, ni frente a otros tratamientos del SII-E. No se conocen con certeza los pacientes eventualmente respondedores, ni si el tratamiento debe ser continuado o intermitente.
- Puede concluirse que **la información es insuficiente para establecer el lugar de LI en el tratamiento del SII-E**, aunque su uso podría considerarse en casos resistentes o intolerantes al resto de tratamientos.

QUÉ ES

Linaclotida (LI) es un péptido sintético no absorbible, agonista del receptor de la guanilo ciclasa-C, con actividad analgésica visceral, secretora y laxante (1,2). Es análogo de ciertas enterotoxinas termoestables segregadas por *E. coli*, lo que explica que la diarrea sea el efecto adverso más frecuente (3). LI presenta muy baja biodisponibilidad oral y se metaboliza en el tubo digestivo, siendo apenas detectable en plasma a dosis terapéuticas (1,2). Ha sido autorizada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable (SII) con estreñimiento entre moderado y grave en adultos (1); y su financiación está restringida mediante visado, para los casos de carácter grave, que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección disponibles o que sean intolerantes a los mismos (4). Se recomienda evaluar el tratamiento periódicamente y no prolongarlo más de 4 semanas si no hay respuesta (1).

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El SII es una afección crónica que cursa con episodios de dolor/ molestia abdominal y alteraciones del hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique. Según los *Criterios Roma III*, puede clasificarse en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea, SII de tipo mixto y SII no tipificado (5). Las **medidas higiénico-dietéticas** (dieta rica en fibra soluble y líquidos, aumento de la actividad física y corregir hábito de deposición) constituyen el tratamiento de primera elección del SII-E; y si éstas son insuficientes, se recomiendan –según los síntomas– **laxantes y/o espasmolíticos no anticolinérgicos** (mebeverina) y como segunda opción si no hay mejoría, **antidepresivos** (efecto analgésico). Aunque la selección de laxantes debe ser individualizada, en primer lugar se recomiendan los formadores de bolo (*plantago ovata*, metilcelulosa) y si éstos son ineficaces o inapropiados, los osmóticos -macrogol, lactitol-, desaconsejándose la lactulosa por el riesgo de empeorar la distensión abdominal y el meteorismo. Si se utilizan antidepresivos, se consideran de elección los tricíclicos y en caso de ineficacia o intolerancia, los ISRS (6-9). [Ver algoritmo](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Para más información <http://www.cadime.es/es/procedimiento-de-evaluacion-de-nuevos-medicamentos.cfm>

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.



<http://www.cadime.es>



NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE

**Linaclotida en el
síndrome del
intestino irritable:
más incertidumbre
que evidencia**

LINACLOTIDA (*) FRENTE A SUS COMPARADORES EN SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON ESTREÑIMIENTO

Comparadores de referencia	Laxantes				Espasmolíticos (no anticolinérgicos)
	PLANTAGO OVATA (*)	METILCELULOSA (**)	MACROGOL (**)	LACTITOL (**)	MEBEVERINA
Eficacia	NO CONCLUYENTE: Ausencia de ensayos comparativos				
Seguridad	NO CONCLUYENTE: Ausencia de ensayos comparativos				
Pauta	Oral: 1-3 veces/día vs. linaclotida 1 vez/día				
Coste	INFERIOR a linaclotida				

(*) Precisa visado; (**) No incluido en prestación SNS para esta indicación

EFICACIA

La eficacia y seguridad de LI ha sido evaluada en dos ECA frente a placebo (fase III, doble-ciego, multicéntricos) de 12 y 26 semanas, en un total de 1.600 pacientes adultos (>90% mujeres) con SII-E (criterios Roma III) (10,11). Las variables primarias de eficacia valoran la mejoría del dolor/malestar/síntomas abdominales y/o la frecuencia de las deposiciones, combinando los criterios recomendados por la EMA y la FDA. Se ha publicado también un análisis de datos de los dos ECA, según variables de eficacia recomendadas por la EMA (12). La LI fue significativamente superior a placebo en todas las variables analizadas en los estudios, oscilando las diferencias entre 12,6% y 22,8% (NNT: 8 a 4,4; $p < 0,001$ o $p < 0,0001$), según la variable y el estudio considerado (10-12). **La tasa de no respondedores a LI fue alta en ambos ECA:** 45,5% para la reducción del dolor abdominal y 61,7% para el alivio sintomático (2). La diferencia frente a placebo en la mejora de la calidad de vida (escala QoL), fue significativa en los dos ECA pero de relevancia clínica incierta (3,13).

No se dispone de estudios comparativos de LI frente a ninguno de los tratamientos de elección del SII-E (laxantes y espasmolíticos no anticolinérgicos), ni frente a antidepresivos (2ª línea).

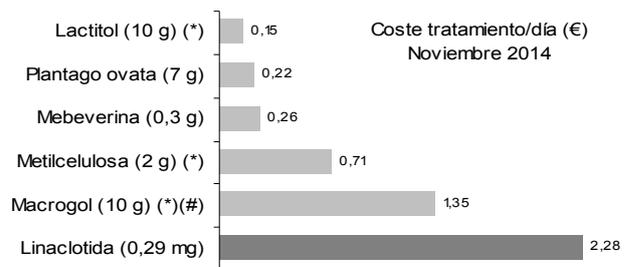
SEGURIDAD

El porcentaje de pacientes tratados con LI que presentó algún efecto adverso en los ECA fue mayor que en los tratados con placebo (61% vs. 55%). Los principales efectos adversos (EA) asociados a LI fueron gastrointestinales, siendo la diarrea el más frecuente: 20% (LI) vs. 3% (placebo); especialmente en mayores de 65 años, hipertensos y diabéticos. La mayoría de los casos de diarrea (98%) fueron leves-moderados y la mitad apareció en la primera semana; un tercio de los mismos (30,6%) se resolvió en 7 días, pero la mitad (52,5%) se prolongó más de 28 días. La tasa de abandonos por EA gastrointestinales fue mayor en los pacientes tratados con LI que con placebo (9,4% vs. 2,9%), siendo la diarrea la causa más frecuente: 5,3% (LI) vs. 0,4% (placebo) (1,2,10,11).

Otros EA de LI menos frecuentes son: gastroenteritis vírica, otros trastornos gastrointestinales (dolor/distensión abdominal, flatulencia) y mareo (1).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼ para detectar nueva información de seguridad. Se recuerda a los profesionales sanitarios que deberían **notificar las sospechas de reacciones adversas**.

COSTE



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud
 (*) No incluido en prestación SNS para esta indicación
 (#) Disponible únicamente en asociación

LUGAR EN TERAPÉUTICA

LI ha mostrado su eficacia en ECA frente a placebo en el tratamiento del SII-E, mejorando el dolor/molestias viscerales y la frecuencia de las deposiciones, pero el 50% de los pacientes no respondieron adecuadamente. Estos ECA no incluyeron pacientes no respondedores o intolerantes a otros tratamientos del SII-E, ni definen la gravedad del SII-E (14); lo que puede ser importante si se tienen en cuenta las indicaciones y condiciones de visado de LI. Por otra parte, cabría destacar el importante efecto placebo observado en este tipo de pacientes (13) y el elevado número de variables analizadas en los ECA, que favorece la probabilidad de conseguir resultados estadísticamente significativos, pero reduce su relevancia clínica (3). El principal EA asociado a LI fue la diarrea (20% de los pacientes), que se prolongó más de 28 días en la mitad de los casos; lo que podría limitar su uso en pacientes con mayor riesgo de deshidratación o alteración del balance electrolítico, como son los ancianos (14,15). No se dispone de estudios comparativos de LI frente a otros tratamientos del SII-E y no está bien definido el perfil de pacientes eventualmente respondedores. Además, teniendo en cuenta que el SII-E es una situación crónica, sería necesario disponer de estudios a más largo plazo (>26 semanas) y clarificar si el tratamiento con LI debe ser continuado o intermitente. A la vista de las escasas evidencias disponibles y de las cuestiones pendientes por resolver, puede concluirse que **la información es insuficiente para establecer el lugar de LI en el tratamiento del SII-E**. Su uso podría considerarse cuando el resto de opciones de tratamiento hayan sido ineficaces o no toleradas o exista contraindicación; y en cualquier caso, no prolongar el tratamiento más de 4 semanas si no se obtiene una respuesta adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Constella®. 2012. <http://www.ema.europa.eu>
- 2- EPAR Constella: linaclotide. EMEA/H/C/002490. 2012. <http://www.ema.europa.eu>
- 3- Linaclotide (Constella®). Rev Prescr. 2014; 34(369): 486-9.
- 4- SAS. Consejería de Salud y Bienestar Social. Medicamentos sometidos a visado. 2014. <http://www.juntadeandalucia.es>
- 5- Longstreth GF et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130:1480-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 6- AEG. SEMFyC, Cochrane. GPC. Síndrome del intestino irritable. 2005. <https://es.cochrane.org>
- 7- SMC. Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella®). 869/13. 2013. <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- 8- NICE. Managing irritable bowel syndrome. Pathway. 2014. <https://www.nice.org.uk/>
- 9- Ruepert L et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 8: CD003460. <http://onlinelibrary.wiley.com>
- 10- Rao S 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 11- Chey WD 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 12- Quigley EM 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 13- Linaclotide. N Drug Eval. 2013; (125). <http://rdtc.nhs.uk/>
- 14- Linaclotide hard capsules. SMC. 2013; (869/13). <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- 15- Linaclotide (Constella®). MTRAC. 2013; <http://centreforoptimisation.co.uk/>