

# Linaclotida

## CONSTELLA® (Almirall)

### SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

De acuerdo con los términos del *consenso Roma III* (2006), se define al síndrome del intestino irritable como la percepción de dolor o malestar abdominal recurrente, que ha afectado al paciente al menos tres días al mes durante los últimos tres meses, acompañado de dos o más de las siguientes características:

- Mejora con la defecación
- Asociado a cambios en la frecuencia de defecación
- Asociado a cambios en la forma/aspecto de las heces

El diagnóstico requiere además que las molestias tengan una antigüedad de al menos 6 meses. Otros síntomas no incluidos en la definición pero que suelen presentarse son: menos de cuatro defecaciones por semana o más de tres diarias, forma anormal de las heces, urgencia fecal, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, heces mucosas e hinchazón. En resumen, el síndrome del intestino irritable consiste en una combinación de dolor o molestias abdominales asociado a alteraciones persistentes en los hábitos defecatorios, enmarcándose dentro de las llamadas enfermedades funcionales, para distinguirlas de las orgánicas en las que existe un sustento objetivable (Zarzuelo, 2013).

La prevalencia de esta patología muy considerable, estimándose en un 5-20% de la población general, y está considerada como una de las causas principales de consulta a especialistas en gastroenterología. Existe una cierta preponderancia de las mujeres, pero no parece haber diferencias en cuanto a la edad.

Se han establecido 3 tipos de síndrome del intestino irritable (SII), según se presente con episodios de diarrea (SII-D), de estreñimiento (SII-E) o con alternancia de uno y otro (SII mixto o SIIM). En los tres

casos existen además otros síntomas y signos, tales como molestias y dolores abdominales, sensación de hinchazón, presencia de mucosidad en heces, sensación de evacuación incompleta, etc. Es frecuente la presencia de problemas psicológicos de tipo ansioso o depresivo, estrés o cansancio crónico, cuya intensidad y relevancia clínica es variable; en cualquier caso, en un número sustancial de pacientes se produce un empeoramiento de su calidad de vida.

La etiología del SII es desconocida, aunque se han podido constatar varios aspectos fisiopatológicos relevantes:

- **Importancia de la inflamación.** Aunque el SII no está asociado a una manifiesta inflamación del intestino, parece haber un pequeño grado infiltración leucocitaria, al menos en un subgrupo de pacientes; el número de mastocitos tiende a estar aumentado, potencialmente desencadenado por el estrés. Esta mínima inflamación puede producir alteraciones en el sistema nervioso entérico.

- **Vías serotoninérgicas.** En la forma diarreica del síndrome (SII-D) se produce un aumento de los niveles intestinales de serotonina después de las comidas, lo que se ha relacionado con la sintomatología. También se ha constatado que, en general, los pacientes de SII tienen niveles menores del transportador implicado en la recaptación de serotonina, lo que podría traducirse en una alteración de la señalización a este nivel.

- **Comorbilidades.** El SII se asocia con frecuencia a enfermedades de tipo funcional, como la fibromialgia, o psiquiátricas, como la depresión o trastornos de la ansiedad.

- **Alteraciones en la sensibilidad visceral.** Los pacientes presentan comúnmente un umbral más bajo de respuesta a estímulos

dirigidos a las terminales sensitivas viscerales. Este descenso del umbral de respuesta se traduciría en principio en el desencadenamiento de fenómenos de motilidad con mayor frecuencia que en los individuos sanos.

- **Episodios infecciosos.** Aproximadamente, en el 10% de los pacientes se cree que el SII procede de un episodio infeccioso gastrointestinal. En este sentido, algunos autores propugnan la existencia de un SII postinfeccioso, con características diferenciadas del SII genérico, fundamentalmente por tener un comienzo perfectamente identificable, ser de tipo predominantemente diarreico y presentar mejor respuesta al tratamiento.

Fisiológicamente, el mecanismo de producción de los movimientos peristálticos se inicia mediante el estímulo que produce el bolo sobre receptores en la mucosa digestiva representados por células entero-cromafines que liberan serotonina (5-HT). La serotonina liberada excita la neurona aferente primaria que se encuentra en los plexos mientéricos, que luego se comunica con interneuronas ascendentes y descendentes motoras que regulan la vía refleja responsable del movimiento peristáltico, mediante la producción de un estímulo contráctil del músculo liso circular del intestino en el extremo proximal al bolo (por liberación de acetilcolina) y de un estímulo de relajación del extremo distal al mismo.

El principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas motoras del plexo mientérico es la acetilcolina, mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio es el óxido nítrico. A su vez, existen diversas interneuronas que producen reflejos inhibitorios o excitatorios sobre las neuronas motoras mediante la acción de múltiples neurotransmisores, fundamentalmente dopamina y serotonina. En este sentido, la dopamina produce a nivel del

plexo mientérico una supresión en la liberación de acetilcolina por las neuronas motoras actuando a través del receptor D<sub>2</sub>. Por su parte, la serotonina tiene un efecto dual sobre la neurona motora en relación al receptor sobre el que actúe. Su acción sobre receptores de tipo 5-HT<sub>3</sub> produce un efecto similar a la dopamina con inhibición de la liberación de acetilcolina, mientras que el estímulo de receptores de tipo 5-HT<sub>4</sub> favorece la liberación de la misma con la producción de un importante efecto procinético.

Se estima que el 95% de la serotonina del cuerpo humano está en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células entero Cromafines (90%) y el resto en las neuronas entéricas. Como se ha indicado, la serotonina tiene un papel fundamental en la regulación de la motilidad, secreción y sensibilidad del tracto gastrointestinal a través de la activación de numerosos receptores distribuidos ampliamente en los nervios entéricos y aferentes sensoriales. La serotonina se libera en la mucosa tanto en las neuronas sensoriales intrínsecas como en las extrínsecas. En las primeras, inicia reflejos peristálticos y secretorios a través de receptores 5-HT<sub>4</sub> y las últimas modulan la sensibilidad vía receptores 5-HT<sub>3</sub>, mientras que los 5-HT<sub>4</sub> están localizados sobre las células entero Cromafines, musculares lisas, y sobre las neuronas. La liberación de serotonina por las células entero Cromafines es uno de los iniciadores de la peristalsis a través de los 5-HT<sub>4</sub> sobre los eferentes primarios (Cuéllar, 2012).

El **tratamiento** actual del síndrome del intestino irritable dista mucho de ser satisfactorio, puesto que su eficacia es discreta y en algunos casos los efectos adversos son considerables. Sea como fuere, el manejo actual del síndrome se basa en la combinación de cambios en el estilo de vida y el uso de algunos fármacos, en su mayoría inespecíficos.

Por regla general, el estrés tiende a perjudicar el control del síndrome, por lo que suele recomendarse adoptar, en la medida de lo posible, un estilo de vida más relajado, o bien aprender técnicas de relaja-

ción y control de la ansiedad. No obstante, el éxito de estas medidas aplicadas de forma aislada es más bien limitado, excepto tal vez en los casos más leves. Los pacientes con síndrome de tipo diarreico (SII-D) pueden mejorar con una dieta que excluya la lactosa, la cafeína y el alcohol, y cualquier otro alimento que pueda relacionarse con la diarrea. Por lo que respecta a aquellos con estreñimiento (SII-E), están indicados los alimentos ricos en fibra y el consumo de líquidos.

Hasta ahora no hay ningún medicamento autorizado específicamente para el SII. Se suele recurrir al uso de antidiarreicos y espasmolíticos en la forma diarreica del síndrome (SII-D), y laxantes o fibra en la asociada a estreñimiento (SII-E) para el control a corto plazo de los síntomas. No obstante, la eficacia de estos fármacos es modesta y el grado de evidencia clínica es limitado; en cualquier caso, deben evitarse los ciclos laxantes-antidiarreicos.

También se emplean antidepresivos de tipo tricíclico (amitriptilina, nortriptilina y desipramina) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina, etc.), pero tal indicación no ha sido aprobada en el síndrome del intestino irritable, aunque debido a las propiedades anticolinérgicas de los primeros y al bloqueo de la recaptación de serotonina de los segundos cabría esperar una preferencia en el SII con predominio de diarrea o estreñimiento, respectivamente; no obstante, este extremo no ha sido evaluado en ensayos clínicos específicos. Sea como fuere, estos fármacos se utilizan en dosis inferiores a las habitualmente usadas en la depresión y la relación dosis-respuesta no ha sido estudiada formalmente. Asimismo, se ha sugerido que los preparados basados en *bifidobacterias* o en combinaciones de *probióticos* podrían ser efectivos a corto plazo; no obstante, no se ha demostrado su eficacia en su uso prolongado o continuo.

Hay algunos fármacos más específicos que todavía no están comercializados en España ni en la Unión Europea, como el **aloestrón**, un antagonista competitivo

de receptores 5-HT<sub>3</sub> (química y farmacológicamente relacionado con ondansetrón y otros agentes antieméticos similares) que inhibe la participación de los mismos en el reflejo peristáltico, y por tanto la propulsión intestinal para el SII-D. Ha sido autorizado por la FDA de Estados Unidos (*Lotronex®*), pero sólo para mujeres con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea severa que no hayan respondido adecuadamente a la terapia convencional. Su uso, además, está limitado por el riesgo de colitis isquémica (Fashner, 2013).

## ACCIÓN Y MECANISMO

La linaclotida es un péptido sintético que actúa uniéndose a los receptores de la *guanilato ciclase C* (GC-C) presente en la superficie luminal del epitelio intestinal, dando lugar a un incremento intra y extracelular de guanilato-monofosfato cíclico (GMPc). Este incremento de los niveles de GMPc es capaz de provocar, a nivel extracelular, una redacción de la sensibilidad nociceptiva implicada en el dolor visceral (Hanning, 2014); en concreto, la linaclotida inhibe los nociceptores colónicos, especialmente en situaciones de hipersensibilidad visceral crónica (Castro, 2013). A nivel intracelular, provoca un aumento de la secreción celular de cloruro y de bicarbonato a la luz intestinal, a través de la activación del *mechanismo regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística* (CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), mediante la fosforilación dependiente de GMPc de la *proteína cinasa G II* (PKG II), relacionada con un incremento de la cantidad de líquido, una aceleración refleja del tránsito intestinal y una inhibición de la absorción de fluidos en el colon. Todo ello fundamenta que la linaclotida haya sido autorizada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento entre moderado y grave en adultos.

La linaclotida tiene un metabolito activo, formado por la eliminación del aminoácido carboxi-terminal (tirosina), que equipotente con la propia linaclotida. El fármaco prácticamente no se absorbe en el tracto digestivo, motivo por el que su efecto es local (tópico) al no alcanzarse concentraciones plasmáticas significativas tras su administración oral. Sin embargo, la utilización conjunta con una dieta extragrasa puede incrementar dicha absorción y, con ello, el riesgo de efectos adversos sistémicos; por este motivo, el fármaco debe administrarse al menos media hora antes de cualquier comida.

## ASPECTOS MOLECULARES

La linaclotida es un péptido sintético estructuralmente relacionado con los péptidos endógenos de la guanilina y, en particular, con la *enterotoxina termoestable del Escherichia coli*. Estructuralmente está formado por una cadena lineal de 14 L-aminoácidos en la que hay tres puentes disulfuro intracatenarios entre las moléculas de cisteína situadas en las posiciones 1-6, 2-10 y 5-13. La secuencia de aminoácidos de la linaclotida coincide prácticamente con la fracción carboxiterminal (aminoácidos 5 a 18) de la enterotoxina termoestable del *Escherichia coli* (salvo en dos aminoácidos), así como con la de otras enterotoxinas termoestables bacterianas implicadas en la producción de graves cuadros diarreicos en seres humanos y en otros mamíferos, en particular las producidas por *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio cholerae*.

**LINACLOTIDA:** H<sub>2</sub>N-Cys<sub>1</sub>-Cys<sub>2</sub>-Glu<sub>3</sub>-Tyr<sub>4</sub>-Cys<sub>5</sub>-Cys<sub>6</sub>-Asn<sub>7</sub>-Pro<sub>8</sub>-Ala<sub>9</sub>-Cys<sub>10</sub>-Thr<sub>11</sub>-Gly<sub>12</sub>-Cys<sub>13</sub>-Tyr<sub>14</sub>-COOH.

**ENTEROTOXINA ST(p) E. COLI:** H<sub>2</sub>N-Cys<sub>1</sub>-Cys<sub>2</sub>-Glu<sub>3</sub>-Tyr<sub>4</sub>-Cys<sub>5</sub>-Cys<sub>6</sub>-Glu<sub>7</sub>-Leu<sub>8</sub>-Cys<sub>9</sub>-Cys<sub>10</sub>-Asn<sub>11</sub>-Pro<sub>12</sub>-Ala<sub>13</sub>-Cys<sub>14</sub>-Ala<sub>15</sub>-Gly<sub>16</sub>-Cys<sub>17</sub>-Tyr-COOH.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la linaclotida en el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento, han sido adecuadamente testadas mediante dos amplios ensayos clínicos de fase III con similar diseño metodológico (dblemente ciego, aleatorización, grupos paralelos y controlados con placebo), que incluyeron más de 1.600 pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome del intestino irritable con estreñimiento, utilizando el *consenso de Roma II* como criterio diagnóstico. En ambos estudios se comparó la utilización por vía oral de una única dosis diaria de linaclotida (290 µg) o de placebo.

Como co-variables primaria de eficacia se utilizaron la **tasa de respondedores en dolor/molestias abdominales**, definiéndose como respondedor al paciente que presentase al cabo de 12 semanas una mejoría de al menos un 30% en la puntuación de la *NRS (Numeric Rating Scale)*, y que dicha mejora se hubiera mantenido durante al menos un 50% de este periodo desde el inicio del tratamiento. La segunda co-variable primaria fue la **tasa de respondedores según la Escala Likert**, definiéndose como respondedor aquél con resolución completa o casi completa de los síntomas durante al menos un 50% de la duración del tratamiento.

Como variables secundarias de eficacia se analizaron, entre otras, las variaciones en la frecuencia de evacuaciones intestinales completas espontáneas (no inducidas por laxantes), en la consistencia de las heces (utilizando la *Bristol Stool Form Scale*<sup>1</sup>), en la intensidad del esfuerzo defecatorio (según la Escala de Likert<sup>2</sup>), en la sensación de

<sup>1</sup> Escala entre 1 (heces muy duras) hasta 7 (heces líquidas).

<sup>2</sup> Puntuación desde 1 (sin ningún esfuerzo) a 5 (esfuerzo de intensidad máxima).

plenitud abdominal<sup>3</sup> y la frecuencia total de evacuaciones intestinales espontáneas parciales o completas.

Asimismo, siguiendo las indicaciones de la *Food & Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, se definición un segundo tipo de variable primaria de eficacia, definiendo a los pacientes respondedores como aquellos que habían experimentado una mejoría de al menos un 30% y además producían al menos una evacuación intestinal completa espontánea al día, durante al menos el 50% de la duración del tratamiento, junto con otras tres variables secundarias.

El primero de los ensayos clínicos pivotales (*LIN-MD-31; Rao, 2012*) es un estudio multicéntrico (118) realizado en Estados Unidos y Canadá, en el que se incluyeron a 803 pacientes, con una mediana de edad de 43,5 años, siendo mujeres en el 90,5% y de raza caucásica en el 76,9%. La duración del tratamiento fue de 12 semanas.

Los resultados mostraron una tasa de respondedores de dolor/molestias abdominales del 54,8% con linaclotida vs. 41,8 con placebo (OR= 1,7; IC<sub>95%</sub> 1,28 a 2,25; p= 0,0002) y con relación al grado de mejoría de los respondedores del 37,0% vs. 18,5% (OR= 2,61; IC<sub>95%</sub> 1,89 a 3,62; p< 0,0001). Considerando el criterio de la FDA, la tasa de respondedores fue del 33,6% vs. 21,0% (p< 0,0001), con un NNT<sup>D</sup> de 8,0 (IC<sub>95%</sub> 5,4 a 15,5; p< 0,0001). En cuanto a las variables secundarias, la variación de la frecuencia de evacuaciones intestinales completas espontáneas fue de +1,27 vs. +0,71 (diferencia de 0,57; IC<sub>95%</sub> 0,24 a 0,90; p< 0,001), la de

<sup>3</sup> NNT (número de pacientes que es necesario tratar) describe la diferencia entre un tratamiento activo y un control (placebo, en este caso) en lo que se refiere a lograr un resultado clínico determinado. En términos estadísticos, es el recíproco de la reducción del riesgo absoluto (NNT= 1/RRR) y viene a significar que, para un valor de NNT= 1, todos los pacientes a los que se les da el tratamiento se obtiene un resultado favorable, al tiempo que ningún paciente del grupo de control (placebo) obtiene el resultado esperado.

consistencia de las heces fue de +2,07 vs. +0,66 (dif. 1,41; IC<sub>95%</sub> 1,24 a 1,57; p< 0,0001), la de intensidad del esfuerzo defecatorio de -1,31 vs. -0,65 (dif. -0,66; IC<sub>95%</sub> -0,76 a -0,55; p< 0,0001) y la de sensación de plenitud abdominal de -1,94 vs. -1,10 (dif. -0,84; IC<sub>95%</sub> -1,10 a -0,59; p< 0,0001).

El segundo ensayo clínico pivotal (MCP-103-302; Chey, 2012) es un estudio multicéntrico (102) realizado en Estados Unidos, en el que se incluyeron a 805 pacientes, con una mediana de edad de 44 años, siendo mujeres en el 90% y de raza caucásica en el 78%. La duración del tratamiento fue de 26 semanas y las variables de eficacia fueron las mismas que en el ensayo anterior, agregando como variables secundarias las tasas de respondedores a las 26 asemanas.

Los resultados mostraron una tasa de respondedores de dolor/molestias abdominales a las 12 semanas del 54,1% vs. 38,5% (OR= 1,9; IC<sub>95%</sub> 1,4 a 2,5; p< 0,0001) y con relación al grado de mejoría de los respondedores del 39,4% vs. 16,6% (OR= 3,3; IC<sub>95%</sub> 2,3 a 4,5; p< 0,0001); estos mismos parámetros fueron a las 26 semanas del 53,6% vs. 36,0% (OR= 2,1; IC<sub>95%</sub> 1,6 a 2,7; p< 0,0001) y del 37,2% vs. 16,9% (OR= 2,9; IC<sub>95%</sub> 2,1 a 4,0; p< 0,001). Considerando el criterio de la FDA, la tasa de respondedores a las 12 semanas fue del 33,7% vs. 13,9% (p< 0,0001), con un NNT de 5,1 (IC<sub>95%</sub> 3,9 a 7,1; p< 0,001).

En relación a las variables secundarias, la variación de la frecuencia de evacuaciones intestinales completas espontáneas fue de +2,2 vs. +0,7 (diferencia de 1,54; IC<sub>95%</sub> 1,23 a 1,85; p< 0,0001), la de consistencia de las heces fue de +1,917 vs. +0,60 (dif. 1,31; IC<sub>95%</sub> 1,15 a 1,47; p< 0,0001), la de intensidad del esfuerzo defecatorio de -1,24 vs. -0,66 (dif. -0,57; IC<sub>95%</sub> -0,69 a -0,50; p< 0,0001) y la de sensación de plenitud abdominal de -1,91 vs. -1,03 (dif. -0,88; IC<sub>95%</sub> -1,12 a -0,64; p< 0,0001).

Combinando los resultados correspondientes a las variables co-primarias de ambos ensayos clíni-

cos (Quigley, 2013), la tasa global de respondedores fue del 54,5 vs. 40,2%, con una diferencia de 14,4 puntos (p< 0,0001) y con relación al grado de mejoría sintomática de los respondedores del 38,3% vs. 17,4%, con una diferencia de 20,8 puntos (p< 0,0001).

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos registrados muestran la aparición de diarrea, en diferente grado, en el 10-35% de los pacientes, una consecuencia inmediata de su propio mecanismo de acción, aunque solo un 2% la experimentó gravemente. Un 5% de los pacientes tratados en los estudios clínicos suspendió el tratamiento por este motivo. En más de la mitad de los pacientes que experimentaron diarrea, ésta se prolongó durante más de un mes. En términos generales, los eventos adversos emergentes durante el tratamiento más comunes en comparación con el placebo fueron diarrea (20% vs. 3,0%), dolor abdominal (5,1% vs. 3,0%), flatulencia (4,3% vs. 1,9%) y cefalea (4,1% vs. 3,1%).

## ASPECTOS INNOVADORES

La linaclotida es un péptido sintético, análogo de la *enterotoxina termoestable del Escherichia coli*, que actúa uniéndose a los receptores de la *guanilato ciclase C (GC-C)* presente en la superficie luminal del epitelio intestinal, dando lugar a un incremento intra y extracelular de guanilato-monofosfato cíclico (GMPc). Este incremento de los niveles de GMPc es capaz de provocar, a nivel extracelular, una redacción de la sensibilidad nociceptiva implicada en el dolor visceral, especialmente en situaciones de hipersensibilidad visceral crónica, mientras que a nivel intracelular provoca un aumento de la secreción celular de cloruro y de bicarbonato a la luz intestinal, un incremento de la cantidad de líquido, una aceleración refleja del tránsito intestinal y una inhibición de la absorción de fluidos en el colon. Todo ello fundamenta que

la linaclotida haya sido autorizada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento entre moderado y grave en adultos.

La eficacia de la linaclotida en esta indicación ha sido confirmada mediante dos amplios ensayos clínicos, metodológicamente correctos y siguiendo criterios tanto europeos como norteamericanos, con tasas de respondedores a 12 semanas del 55%, frente a un 40% con placebo; incluso aplicando el criterio de la FDA de Estados Unidos, más exigente en este aspecto, las diferencias entre linaclotida y placebo son marcadas (34% vs. 13-21%). Por otro lado, los datos correspondientes a 26 semanas (6 meses) confirmaron la persistencia del efecto terapéutico de la linaclotida y su superioridad estadística y clínica frente al placebo. Con todo, aunque las diferencias con el placebo son rigurosamente significativas, la tasa de respondedores (55% según parámetros europeos, 38% según la FDA) están lejos de ser ideales.

Su perfil toxicológico es predecible – en particular por la preponderancia de la diarrea – atendiendo a su mecanismo de acción. En este sentido, conviene no olvidar que la linaclotida es un análogo de la enterotoxina termoestable del *Escherichia coli*, y está estrechamente emparentada con las producidas por *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio cholerae*, implicadas en la producción de graves cuadros diarreicos en seres humanos y en otros mamíferos. Entre un 10% y un 30% de los pacientes presenta diarrea en diverso grado y persiste durante más de un mes en más de la mitad de estos, aunque solo en un 2% es grave.

Sin duda, la linaclotida presenta un mecanismo innovador en farmacología, constituyendo un ejemplo paradigmático de cómo transformar un fenómeno adverso, como las temibles diarreas provocadas por enterotoxinas bacterianas, en una herramienta terapéutica útil en condiciones específicas. Por otro lado, actualmente no existe ningún medicamento específicamente autorizado para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento.

miento y el beneficio terapéutico obtenido con los medicamentos inespecíficos hasta ahora utilizados – mal contrastado, en términos científicos – es harto limitado, tanto en la proporción de pacientes

beneficiarios como en el grado de la mejoría clínica obtenida. Frente a ello, la linaclotida ha demostrado de forma consistente una eficacia aceptable y durable, en condiciones de seguridad (Vázquez-Roque, 2013).

2013). Por ello, puede considerarse como primera línea de tratamiento en pacientes que hayan sido diagnosticados siguiendo las recomendaciones del *consenso de Roma III* (Rothstein, 2013).

## BIBLIOGRAFIA

- Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, Jin H, Jacobson S, Hannig G, Mann E, Cohen MB, MacDougall JE, Lavins BJ, Kurtz CB, Silos-Santiago I, Johnston JM, Currie MG, Blackshaw LA, Brierley SM. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology*. 2013; 145(6): 1334-46.e1-11. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.017.
- Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. 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.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Prucaloprida (Resolor®) en estreñimiento crónico en mujeres. *Panorama Actual Med* 2012; 36(354): 458-54.
- European Medicines Agency. Constella. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/60979/2012; EMEA/H/C/002490. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Fashner J, Gitu AC. Common gastrointestinal symptoms: irritable bowel syndrome. *FP Essent*. 2013; 413: 16-23.
- Hannig G, Tchernychev B, Kurtz CB, Bryant AP, Currie MG, Silos-Santiago I. Guanylate cyclase-C/cGMP: an emerging pathway in the
- Macdougall JE, Johnston JM, Lavins BJ, Nelson LM, Williams VS, Carson RT, Shiff SJ, Shi K, Kurtz CB, Baird MJ, Currie MG, Lembo AJ. An evaluation of the FDA responder endpoint for IBS-C clinical trials: analysis of data from linaclotide Phase 3 clinical trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(6): 481-6. doi: 10.1111/j.1365-2701.2013.012089.
- Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff SJ, Currie MG, Johnston JM. 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. doi: 10.1111/j.1365-2701.2012.012123.
- Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. 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.
- Rothstein RD, Friedenberg FK. Linaclotide: a novel compound for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(15): 2125-32. doi: 10.1517/14656566.2013.833605.
- Vazquez-Roque MI, Bouras EP. Linaclotide, novel therapy for the treatment of chronic idiopathic constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Adv Ther*. 2013; 30(3): 203-11. doi: 10.1007/s12325-013-0012-9.
- Zarzuelo Zurita A. Terapéutica del vómito, la diarrea y el estreñimiento. Síndrome del intestino irritable. Trastornos biliares En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 203-26.

## VALORACIÓN

### LINACLOTIDA

#### ► CONSTELLA® (Almirall)

**Grupo Terapéutico (ATC):** A06AX. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Laxantes: otros.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento entre moderado y grave en adultos.

**VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



**Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar



**Novedad molecular:** Incorpora variaciones significativas en la estructura molecular y en el mecanismo de acción.



## COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste anual
Linaclotida	290 µg/24 h (oral)	831,94 €