

# Recomendaciones para manejar la diarrea causada por el uso de trofinetide en personas con síndrome de Rett: un resumen en lenguaje sencillo

Kathleen J Motil<sup>1</sup>, Arthur Beisang<sup>2</sup>, Timothy A Benke<sup>3</sup>, Brian Gaucher<sup>4</sup>, Victor Ablor<sup>5</sup> y Dominique Pichard<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Medicina de Baylor, Houston, TX, USA; <sup>2</sup>Hospital Infantil Gillette, St Paul, MN, USA; <sup>3</sup>Hospital Infantil de Colorado/Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, CO, USA;

<sup>4</sup>Hospital Infantil de Filadelfia, Filadelfia, PA, USA; <sup>5</sup>Acadia Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA, EE.UU.; <sup>6</sup>International Rett Syndrome Foundation, Cincinnati, OH, USA; Autor cuidador

\*Autor para correspondencia: kmotil@bcm.edu

Fecha de presentación del primer borrador: 1 de junio de 2023; aceptado para publicación: 7 de julio de 2023; publicado en línea: 25 de julio de 2023

## Resumen

### ¿De qué se trata este resumen?

El síndrome de Rett es un trastorno genético raro que afecta la forma en que se desarrolla el cerebro. El medicamento trofinetide (DAYBUE™) fue estudiado en un amplio ensayo clínico llamado LAVENDER, donde demostró beneficios en la reducción de los síntomas del síndrome de Rett en comparación con placebo (el placebo no contenía medicamento pero lucía igual que el trofinetide y se tomaba de la misma manera). El efecto secundario más frecuente en el ensayo fue la diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o acuosos). Con el fin de ayudar a los cuidadores y profesionales de la salud, los expertos crearon recomendaciones sobre cómo prevenir y manejar la diarrea en caso de que ocurra durante el tratamiento con trofinetide.

### ¿Cuáles fueron los resultados?

En el ensayo LAVENDER, no se encontraron características que pudieran ayudar a identificar a las personas que podrían desarrollar diarrea al tomar trofinetide.

### ¿Cuáles fueron las recomendaciones?

Las recomendaciones para el manejo de la diarrea incluyen:

- Llevar un diario de la frecuencia (qué tan a menudo) de los movimientos intestinales y su consistencia (forma, dureza/suavidad) antes de comenzar a tomar trofinetide.
- Al empezar a tomar trofinetide, hablar sobre detener o reducir los medicamentos para el estreñimiento con el proveedor de servicios médicos.
  - Solicitar al proveedor de servicios médicos cambiar otras medicaciones líquidas que contengan alcoholes de azúcar a una forma en pastilla si es posible.
  - Incorporar fibra dietética.
- En caso de que aparezcan los primeros signos de diarrea, comunicarse con el proveedor de servicios médicos y comenzar a tomar el medicamento anti-diarréico.
  - Se debería llevar un diario de heces (materia fecal), anotando la frecuencia y consistencia, además de monitorear cuánto líquido está consumiendo la persona.
- Seguir una dieta regular cuando se toma trofinetide.
  - Las personas con deshidratación ligera pueden recibir una solución de rehidratación oral, pero se debe contactar al proveedor de atención médica en caso de deshidratación moderada o severa.

### ¿Qué significan los resultados?

Estas recomendaciones prácticas pueden ayudar a los cuidadores a manejar la diarrea, permitiendo que las personas continúen tomando trofinetide y que los individuos con síndrome de Rett y sus cuidadores puedan experimentar sus beneficios.

## ¿Dónde puedo encontrar el artículo original en el que se basa este resumen?

Usted puede leer el artículo original publicado en *Expert Opinion on Orphan Drugs* de forma gratuita en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2023.2217328>

### Cómo decir (haga doble clic en el ícono para reproducir el sonido)...

- **Salicilato de bismuto:** salicilato de bismuto
- **Colestiramina:** colestiramina
- **DAYBUE™:** day-biu
- **Glicina-prolina-glutamato:** glicina-prolina-glutamato
- **Loperamida:** loperamida
- **Psyllium:** psilium
- **Trofinetide:** trofinetide

## ¿Quién patrocinó el estudio?

Este estudio fue patrocinado por Acadia Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA, EE.UU.

## ¿Para quién es este resumen?

Este resumen puede ayudar a los cuidadores y familiares a comprender las recomendaciones sobre el manejo de la diarrea en personas con síndrome de Rett que utilizan trofinetide. También puede ser útil para grupos de apoyo o defensores de pacientes y profesionales de la salud.

## ¿Qué es el síndrome de Rett?

- El síndrome de Rett es un trastorno genético raro que afecta la forma en que se desarrolla el cerebro.
- Las personas con síndrome de Rett tienen cambios en un gen llamado *MECP2* que codifica instrucciones para una proteína necesaria para el desarrollo cerebral.
- El síndrome de Rett afecta más comúnmente a niñas y mujeres, y ocurre en alrededor de 1 de cada 10,000 a 15,000 nacimientos femeninos. Es aún más raro en niños o hombres.
- Los síntomas del síndrome de Rett generalmente comienzan alrededor de los 6 a 18 meses de edad e incluyen:

### Síntomas del síndrome de Rett



Dificultades para usar las manos en actividades cotidianas como agarrar objetos



Convulsiones



Movimientos repetitivos de la mano



Problemas de respiración



Pérdida del habla



Ansiedad



Dificultad para caminar o mantenerse de pie



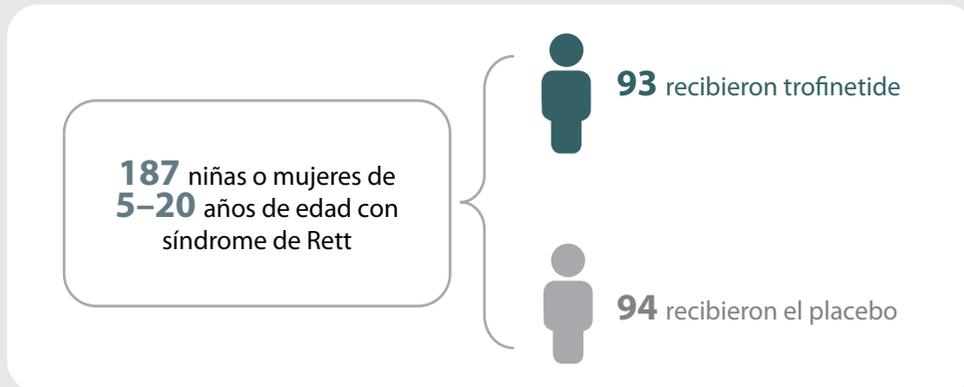
Problemas gastrointestinales como estreñimiento y reflujo

## ¿Qué es el trofinetide?

- El trofinetide es una versión modificada de una molécula pequeña que ocurre de forma natural en el cerebro llamada «glicina-prolina-glutamato» (GPE).
- El trofinetide es más estable que la GPE, lo que le permite permanecer en el cuerpo durante un período de tiempo más largo.
- El trofinetide podría desempeñar un papel en la protección de las células nerviosas, pero actualmente se desconoce cómo funciona.
- En ensayos previos más pequeños en personas con síndrome de Rett, se demostró que el trofinetide podría mejorar los síntomas.
- Recientemente, el trofinetide fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del síndrome de Rett, siendo el primer tratamiento aprobado para esta condición.

## ¿Qué ocurrió en el ensayo LAVENDER?

- LAVENDER fue un ensayo clínico que probó trofinetide en niñas o mujeres con síndrome de Rett en Estados Unidos.
- El ensayo tenía como objetivo determinar si el trofinetide mejoraba los síntomas del síndrome de Rett y examinó los efectos secundarios durante un período de 12 semanas.
- Las niñas y mujeres en el ensayo recibieron trofinetide en forma líquida dos veces al día por vía oral o a través de un tubo de gastrostomía (también llamado tubo gástrico) si la participante tenía uno. Otras participantes en el ensayo recibieron un placebo, que no contenía medicación pero lucía igual que el trofinetide y se tomaba de la misma manera.



- Las niñas y mujeres que recibieron trofinetide experimentaron mejoras en los síntomas del síndrome de Rett en comparación con aquellas que recibieron placebo.
  - Por favor consulte el resumen en lenguaje sencillo del ensayo LAVENDER para obtener más detalles: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/FRD-2023-0010>

## ¿Cuántas personas tuvieron diarrea en el ensayo LAVENDER ?

- La diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o acuosos) fue el efecto secundario reportado más comúnmente en el ensayo.



- Para aquellos en el ensayo, la diarrea comenzó en promedio aproximadamente una semana después de comenzar a tomar trofinetide. Sin embargo, el momento en que la diarrea comenzó para algunas personas varió ampliamente, oscilando entre 1 y 49 días después de comenzar a tomar trofinetide.
- Para aquellos que tomaron trofinetide, la diarrea duró un promedio de 51 días, aunque en algunas personas duró solo 1 día y en otras pudo haber habido síntomas de diarrea durante todo el estudio.
- Después de dejar de tomar trofinetide, la diarrea se detuvo en aproximadamente 3 días.



52% de las personas con diarrea tuvieron diarrea **ligera**.



#### Diarrea ligera

- Tolerada fácilmente
- Causó malestar mínimo
- No interfirió con las actividades cotidianas



45% de las personas con diarrea tuvieron diarrea **moderada**.



#### Diarrea moderada

- Tolerada
- Causó malestar
- Interfirió un poco con las actividades cotidianas



El 3% de las personas con diarrea tuvo diarrea **severa**



#### Diarrea severa

- No tolerada fácilmente
- Malestar severo
- Impidió que las personas realizaran actividades cotidianas.



El 11% (8 de 75) de las personas con diarrea perdieron peso.



El 17% (3 de 18) de las personas sin diarrea perdieron peso.

- Nadie en el ensayo LAVENDER experimentó diarrea que pusiera en peligro su vida, resultara en hospitalización, o causara problemas duraderos.
- Nadie murió durante el ensayo.

### ¿Hubo algún factor de riesgo que hiciera que las personas fueran más propensas a desarrollar diarrea mientras tomaban trofinetide?

De las características que se examinaron, no se encontró ninguna que influyera la ocurrencia de la diarrea con el uso de trofinetide en individuos con síndrome de Rett que participaron en el ensayo LAVENDER.

- La edad no pareció afectar el porcentaje de participantes con diarrea, la gravedad de la diarrea, cuánto tiempo tomó la diarrea en ocurrir ni cuánto tiempo duró.
- La diarrea ocurrió en tasas similares en participantes con y sin historia de estreñimiento.
- La forma en que se tomó el trofinetide (a través de un tubo gástrico o por vía oral) no tuvo un gran efecto en que los participantes desarrollara diarrea o no.



De las 38 personas que tenían un tubo gástrico, 34 de ellas (90%) tuvieron diarrea.

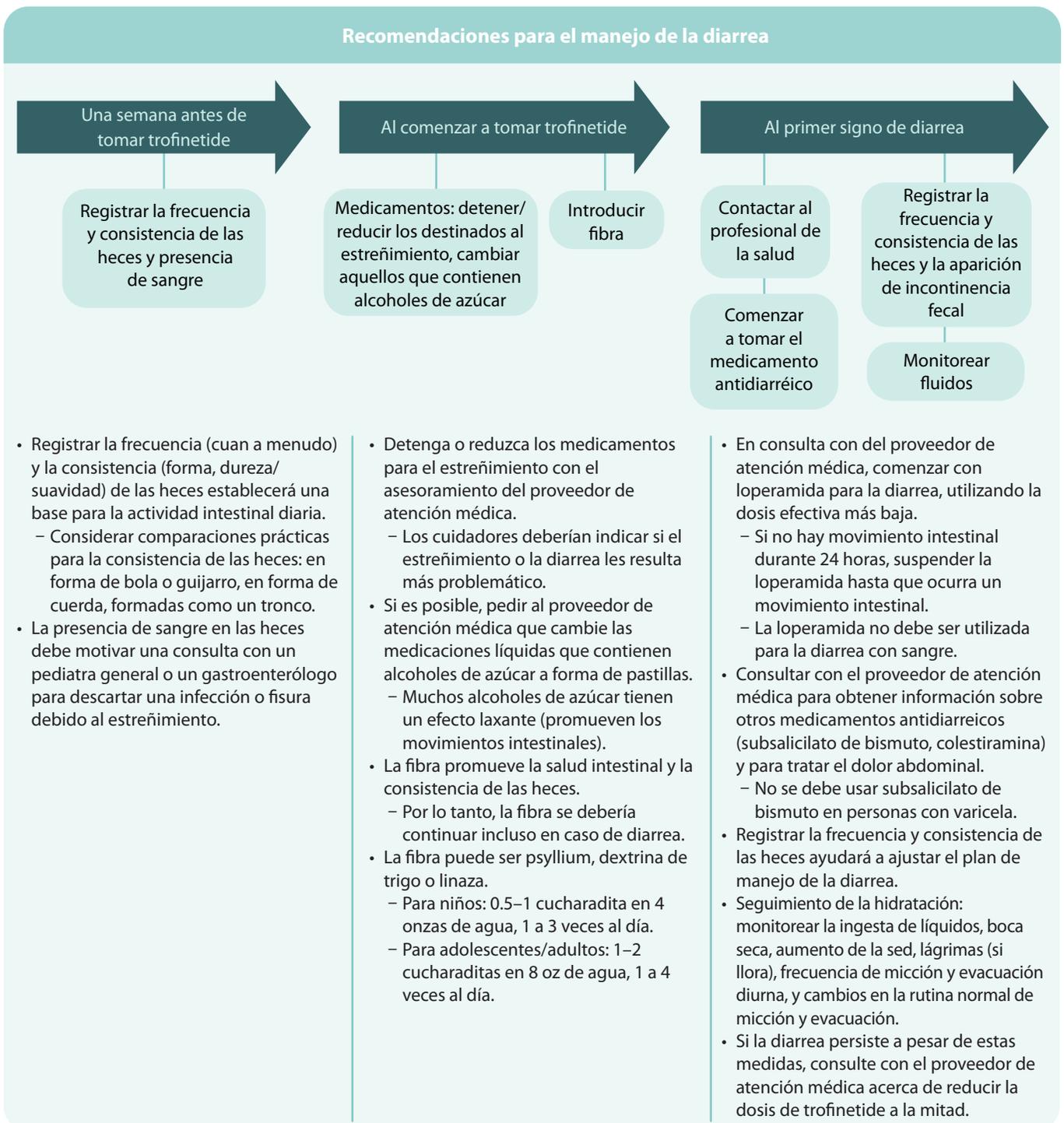


De las 55 personas que tomaron trofinetide por vía oral, 41 de ellas (75%) tuvieron diarrea.

- Los probióticos son bacterias beneficiosas que a menudo ayudan a la función normal del intestino. El uso de probióticos durante el ensayo no afectó la diarrea, ya que tasas similares de participantes desarrollaron diarrea si tomaron probióticos o no.

## ¿Cuáles son las recomendaciones para manejar la diarrea en personas que toman trofinetide?

- Dado que la diarrea fue un efecto secundario común del tratamiento durante el ensayo LAVENDER, se desarrolló un plan de manejo de la diarrea.
- Después de que finalizó el ensayo LAVENDER, los expertos refinaron el plan de manejo de la diarrea para crear un conjunto de recomendaciones para el manejo de la diarrea en personas con síndrome de Rett que están tomando trofinetide.



### A lo largo del tratamiento con trofinetide.

Si no está deshidratada, continúe con la dieta habitual:

- Incluir leche, carbohidratos complejos (como pan, papas, arroz, trigo), carnes magras, yogur, frutas y verduras.
- Evitar alimentos altos en grasas (mantequilla, carnes grasas, queso, "comida chatarra" como papas fritas).
  - Algunas personas pueden depender de alimentos altos en grasas para ganar peso; si es apropiado y el aumento de peso no es un problema, podría ser beneficioso evitar alimentos altos en grasas.
- Evitar la dieta BRAT (plátano, arroz, compota de manzana, tostadas), ya que se considera inapropiada.
- Ofrecer alimentos en porciones más pequeñas y frecuentes.
- Diluir jugo de fruta mezclándolo con una cantidad equivalente de agua.
  - Los jugos de frutas como el de manzana o el de ciruela contienen un alcohol de azúcar que puede causar heces sueltas.

#### Deshidratación ligera

- Disminución leve en la producción de orina
- Boca ligeramente seca
- Aumento de sed



Solución de electrolitos orales para rehidratación:  
5 cucharaditas por libra durante 4 horas

#### Deshidratación moderada a severa

- Disminución en la producción de orina
- Sin lágrimas
- Boca seca
- Ojos hundidos



Contactar al profesional de la salud.

- Si no hay movimiento intestinal durante 24 horas y se han detenido los medicamentos para el estreñimiento, pueden reanudarse según sea necesario.

### ¿Qué significan estas recomendaciones para las personas con el síndrome de Rett que están tomando trofinetide?

Las recomendaciones tienen como objetivo:

- Permitir que los cuidadores manejen con mayor facilidad la diarrea en las personas con síndrome de Rett que están tomando trofinetide.
- Reducir la carga de los cuidadores.
- Ayudar a las personas a que sean capaces de continuar con su tratamiento de trofinetide para mejorar las vidas de individuos con síndrome de Rett.

### ¿Dónde puedo encontrar más información sobre este estudio?

El artículo original fue publicado en *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Puede leer el artículo completo de forma gratuita aquí: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2023.2217328>

El ensayo LAVENDER fue originalmente publicado en *Nature Medicine*. Puede leer el artículo completo de forma gratuita aquí: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02398-1>

Un resumen en lenguaje sencillo del mismo fue publicado en *Future Rare Diseases*, disponible de forma gratuita aquí: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/FRD-2023-0010>

### Recursos educativos

Puede obtener más información sobre el ensayo LAVENDER en el siguiente sitio web:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181723>

- DAYBUE (trofinetide): <https://daybue.com/>
- Fundación Internacional del Síndrome de Rett: <https://www.rettsyndrome.org/>
- Fondo de Investigación del Síndrome de Rett: <https://reverserett.org/>

### Conducta ética de la investigación

El protocolo del estudio LAVENDER fue aprobado por los comités locales de revisión institucional. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores en nombre de los participantes del ensayo.

### Declaración de intereses financieros y conflicto de intereses

V Abler es un empleado de Acadia Pharmaceuticals Inc. A Beisang es un consultor de Acadia. TA Benke ha recibido financiamiento por consultorías de parte de Acadia Pharmaceuticals Inc., Alcyone Therapeutics, GRIN Therapeutics, GW Pharmaceuticals, la Fundación Internacional del Síndrome de Rett, Marinus Pharmaceuticals, Neuren Pharmaceuticals, Neurogene, Ovid Therapeutics, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Ultragenyx y Zogenix; y financiamiento para ensayos clínicos de Acadia Pharmaceuticals Inc., GW Pharmaceuticals, Marinus Pharmaceuticals, Ovid Therapeutics y Rett Syndrome Research Trust; toda remuneración se ha destinado a su departamento. B Gaucher no tiene divulgaciones que reportar. KJ Motil ha recibido financiamiento para estudios de investigación clínica de parte de la Fundación Internacional del síndrome de Rett y financiamiento por consultoría de Acadia Pharmaceuticals Inc. D Pichard no tiene divulgaciones que reportar. Los autores no tienen ninguna otra afiliación relevante ni participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales discutidos en el manuscrito, aparte de los mencionados.

Jennifer L. Giel, PhD, en representación de Evidence Scientific Solutions en Filadelfia, PA, proporcionó servicios de redacción y edición médica en el desarrollo de este manuscrito. Acadia Pharmaceuticals Inc. (San Diego, CA) proporcionó financiación para este trabajo.

### Reconocimientos

Los autores agradecen a las niñas y mujeres que participaron en el ensayo LAVENDER y a sus cuidadores.