

ARTÍCULO ESPECIAL

Eluxadoline en el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Punto de vista SEPD

Isabel Vera^{1,2} y Javier Júdez³

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. ²Comité de Excelencia Clínica. SEPD. Madrid. ³Gestión del Conocimiento. SEPD. Madrid

RESUMEN

Los trastornos funcionales del tubo digestivo, entre los que se encuentra el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, constituyen una patología muy prevalente en todo el mundo, con un gran impacto tanto económico como en la calidad de vida de los pacientes, que no cuenta con alternativas terapéuticas completamente satisfactorias. Estas circunstancias han propiciado la investigación de diferentes moléculas con unas dianas terapéuticas más específicas como los receptores opioides. Eluxadoline (Vibericy® en Estados Unidos/Truberzi® en Europa, de Allergan) es una molécula agonista con efectos locales mixtos tanto agonista de los receptores opioides μ - y κ - como antagonista del receptor δ -opioide, que fue aprobada en 2015 por la Food and Drug Administration (FDA) y en 2016 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su indicación en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Eluxadoline es un fármaco que ofrece, con ventaja sobre los que se utilizan en esta patología, el control tanto de la consistencia de las deposiciones como del dolor abdominal, con una buena tolerancia en la mayoría de los casos y una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que es una molécula a considerar en el abordaje de esta patología. Como en todo producto de reciente incorporación terapéutica, es de esperar una farmacovigilancia adecuada así como que se vaya generando conocimiento de estudios que nos ofrezcan información sobre diferentes escenarios tales como el tratamiento a demanda, la valoración de la pérdida de respuesta, la utilización del tratamiento como rescate a otras moléculas y la valoración del coste-eficacia del fármaco, para caracterizar y posicionar de una manera más precisa eluxadoline dentro del espectro terapéutico.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable. Diarrea. Eluxadoline. Receptores opioides.

ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN Y POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los trastornos funcionales del tubo digestivo, entre los que se encuentra el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D), constituyen una patología muy prevalente en todo el mundo, con un gran impacto tanto económico como en la calidad de vida de los

pacientes (1), que no cuenta con alternativas terapéuticas completamente satisfactorias. Esto ha propiciado la investigación de diferentes moléculas con unas dianas terapéuticas más específicas como los receptores opioides. Estos receptores se ubican tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso entérico y participan en la sensibilidad visceral y en el control de la motilidad del tubo digestivo (2).

Eluxadoline (Vibericy® en Estados Unidos/Truberzi® en Europa, de Allergan) es una molécula agonista del receptor μ -opioide, antagonista del receptor δ -opioide y con propiedades agonistas no caracterizadas totalmente del receptor κ -opioide, que fue aprobada en mayo de 2015 por la FDA y, posteriormente, en septiembre de 2016 por la EMA para uso en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (3-5). Eluxadoline es capaz de reducir el dolor y mejorar la consistencia de las deposiciones de los pacientes con esta patología, con un perfil de seguridad bueno (6).

La Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) es una organización científica y profesional sin ánimo de lucro cuya misión principal es el fomento y difusión de la investigación y el conocimiento en el campo de las enfermedades digestivas.

En este contexto es en el que se elabora este punto de vista, a petición del Presidente de la SEPD, con el fin de ofrecer un juicio científico independiente y objetivo sobre la oportunidad de la introducción de eluxadoline en nuestro país para el tratamiento de los pacientes con SII-D.

MARCO CLÍNICO DE APLICACIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional muy prevalente. En nuestro país, se estima que puede afectar al 10% de la población general (7). Constituye uno de los motivos principales de consulta en nuestra especialidad (8) y, a pesar de ello, sigue siendo un trastorno

Recibido: 27-05-2017
Aceptado: 14-07-2017

Correspondencia: Javier Júdez. Gestión del Conocimiento. SEPD. C/ Sancho Dávila, 6. 28028 Madrid
e-mail: jjudez@sepd.es

Vera I, Júdez J. Eluxadoline en el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Punto de vista SEPD. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(11):788-794.

DOI: 10.17235/reed.2017.5078/2017

infradiagnosticado. Presenta un curso evolutivo crónico e intermitente caracterizado por la presencia de dolor abdominal asociado a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las heces (9). Su detección y manejo presentan muchas dificultades en la práctica clínica y requieren una adecuada coordinación entre niveles asistenciales (10).

Los criterios diagnósticos del SII han ido evolucionando a lo largo de los años, y se basan en síntomas y criterios cronológicos que permiten identificar a pacientes con SII en la práctica clínica. En estos pacientes se realiza un mínimo de exploraciones complementarias con el fin de excluir patología orgánica, dependiendo de cada situación clínica. Los criterios anteriores de Roma III (11) han sido reemplazados recientemente por los actuales de Roma IV (12), que son menos restrictivos y de mayor aplicabilidad en la práctica clínica, pues no se limitan a que el dolor mejore con la defecación, sino que contemplan que se modifique o se relacione con la defecación. Asimismo, la cronología de los síntomas es menos restrictiva, considerando el inicio de los mismos en los seis meses previos al diagnóstico frente a los doce meses necesarios con los criterios anteriores. Los síntomas consisten en la presencia de dolor abdominal recurrente, al menos una media de un día por semana durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas seis meses antes del diagnóstico, asociado a dos o más de los siguientes criterios: que el dolor esté relacionado con la defecación, con cambios en la frecuencia defecatoria o con la consistencia de las heces. La consistencia de las heces, según la escala de Bristol, permite definir el subtipo de SII (predominio de estreñimiento, diarrea, mixto o no clasificable) (13).

Una revisión de la literatura sobre el impacto psicosocial del SII pone de manifiesto que se trata de una patología con un impacto significativo en la calidad de vida (14).

La causa de esta entidad sigue siendo desconocida, si bien se han realizado grandes avances en el conocimiento fisiopatológico, con implicación de factores genéticos y ambientales, los cuales podrían modificar la permeabilidad intestinal promoviendo cambios microinflamatorios capaces de alterar la motilidad, la secreción y la sensibilidad visceral. En concreto, en el SII con predominio de diarrea se han descrito alteraciones que modifican la permeabilidad intestinal (15). Los síntomas parecen pues fruto de una interacción compleja entre factores como la disbiosis en la microbiota, alteración de la función inmune de la mucosa intestinal, y alteración en la hipersensibilidad visceral y en la modulación del sistema nervioso central sobre la señal intestinal y motora.

En el SII-D, un subtipo de SII, de una elevada prevalencia, se han utilizado varias dianas terapéuticas como antibióticos no reabsorbibles, concretamente, rifaximina y probióticos, con márgenes sobre el placebo muy limitados (16-18); e inhibidores de la motilidad intestinal como loperamida, con una respuesta rápida en la reducción del número de deposiciones respecto al placebo, pero con aumento del dolor abdominal (19,20) y estreñimiento severo como

efecto adverso. En otros inhibidores de la motilidad, como los antagonistas del receptor 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) (21) alosetron y cilansetron, se describieron mejorías en los síntomas, la consistencia de las deposiciones y la calidad de vida respecto al placebo en mujeres con SII-D grave (22). Sin embargo, alosetron fue retirado voluntariamente por describirse casos de colitis isquémica, si bien luego fue reintroducido en el mercado de Estados Unidos con unas condiciones restrictivas. Cilansetron no completó su desarrollo y no fue aprobado ni por la FDA ni por la EMA. Por otro lado, ramosetron también ha demostrado a corto plazo una mejoría de los síntomas respecto al placebo, con un perfil de seguridad bueno (23). Sin embargo, solo está comercializado en Asia (Japón, India). Un estudio fase II con un inhibidor del triptófano, LX-1031, demostró que este fármaco reducía la síntesis periférica de la serotonina y normalizaba la consistencia de las deposiciones, aunque no se ha publicado el seguimiento (24). Sin embargo, no mostró diferencias significativas frente a placebo en el control del dolor abdominal.

Otra diana terapéutica muy reciente es la actuación sobre los receptores opioides (μ , δ , κ), a los que se unen péptidos opioides endógenos que controlarían la motilidad y la secreción intestinal. Concretamente, los agonistas del receptor μ -opioides inhiben la peristalsis del intestino delgado, retrasando el tránsito a través del intestino delgado y grueso, y elevan la presión esfinteriana basal, entre otras actuaciones (25).

Por todo lo expuesto anteriormente, rifaximina y probióticos con márgenes muy limitados frente a placebo, así como el resto de fármacos que se han ido retirando, no han conseguido aprobación o no han continuado su desarrollo clínico, además de no mostrar una mejoría global de la patología (solo abordan el componente diarrea), a día de hoy existe una laguna terapéutica en el tratamiento de los pacientes con SII-D.

Con este perfil aparece la molécula de eluxadolina, que actúa, con una acción dual, como agonista del receptor μ -opioides y antagonista al receptor δ -opioides con un efecto sobre la diarrea y el dolor.

Eluxadolina se administra por vía oral a una dosis 100 mg o 75 mg dependiendo de las necesidades del paciente. Con 100 mg la concentración plasmática es muy baja (C_{\max} 2-4 ng/ml y un área bajo la curva [AUC] de 12-22 ng-h/ml). Se absorbe rápidamente, alcanzando una concentración máxima en 1,5-2 horas. Hay que considerar que las comidas grasas reducen considerablemente su C_{\max} (2).

Eluxadolina se excreta principalmente por las heces y menos de un 1% por la orina. La semivida media de eliminación plasmática es de 3,7-6 horas.

La administración de eluxadolina en pacientes con deterioro de la función hepática (por ejemplo, cirrosis) o la coadministración con inhibidores potentes del citocromo P450 y polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1) puede aumentar la exposición al fármaco. Se debe tener especial precaución con estos pacientes (3,4).

ESTUDIOS CLÍNICOS QUE AVALAN EL USO DE ELUXADOLINE

Estudios preclínicos

El efecto de eluxadoline se valoró en un modelo murino de estrés inducido, con mejoría del tránsito intestinal. Eluxadoline normalizó la producción de heces, que se había incrementado tras el estrés inducido, con un rango de dosis entre 5 y 100 mg/kg (26). En un modelo de rata de hipersensibilidad visceral, usando un balón de presión como medida de la respuesta pseudoafectiva, eluxadoline a la dosis de 50 mg/kg obtuvo un efecto antihiperálgésico comparado con la basal en los primeros 30 minutos.

En otro estudio sobre el mecanismo de acción del fármaco, se analizó comparativamente el efecto de eluxadoline y loperamida en ratones *wild-type* (WT, salvaje) y carentes del receptor delta (27). Eluxadoline mostró ser más eficaz reduciendo la diarrea en ratones WT a los que se les indujo la diarrea con aceite de castor, verificando tanto su acción como agonista del receptor μ -opioide (en ausencia de receptor δ -opioide), como su acción dual como heterómero receptor μ -opioide/receptor δ -opioide.

Estudios clínicos

Fase 2

Un estudio en fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de eluxadoline durante 12 semanas en 807 pacientes de ambos sexos que cumplían criterios de Roma III (28). Se incluyeron aquellos pacientes con una consistencia diaria de las deposiciones cuantificadas por la escala de Bristol o *Bristol Stool Form Scale* (BSFS) $\geq 5,5$ (1 = heces duras, 7 = heces líquidas), así como un empeoramiento del dolor abdominal medido por la escala "worst abdominal pain" (WAP) ≥ 3 (0 = ausencia de dolor, 10 = peor dolor imaginable). Los pacientes se aleatorizaron a recibir eluxadoline dos veces al día (5, 25, 100 o 200 mg) o placebo. El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta clínica a la semana 4, definida como una reducción de dolor abdominal $> 30\%$ respecto a la situación basal y al menos reducción de dos puntos en la escala de dolor (0-10), así como BSFS de tres o cuatro durante al menos el 66% de los días.

El objetivo primario se logró en 12,4%, 12%, 11% y 13,8% de los pacientes aleatorizados al brazo de eluxadoline 5, 25, 100 y 200 mg, respectivamente, comparados con el 5,7% del grupo placebo, con diferencias significativas respecto al placebo con todas las dosis excepto con la de 100 mg. Sin embargo, a la semana 12 el grupo de 100 mg sí alcanzó la significación estadística respecto al placebo (20,2% frente a 11,3%; $p = 0,030$). El alivio de los síntomas fue significativamente superior con 100 mg y 200 mg

de eluxadoline comparado con placebo ($p = 0,02$ y $0,023$, respectivamente). La frecuencia de las deposiciones y la urgencia (objetivos secundarios) fueron menores en los grupos de eluxadoline frente al placebo (Tabla 1).

Un análisis *post-hoc* del objetivo primario demostró que el 28% de los pacientes tratados con la dosis de 100 mg y el 28,5% de los tratados con 200 mg alcanzaban dicha respuesta durante las 12 semanas de duración del ensayo, frente al 13,8% de los pacientes del grupo placebo ($p = 0,002$ para ambas dosis).

Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos, aunque en el grupo de 200 mg de eluxadoline fueron superiores y obligaron a la suspensión del fármaco por toxicidad digestiva no grave y neurológica. No se observó una tendencia clara dosis-dependiente, sin embargo, la tasa de eventos adversos graves que llevaron a discontinuar el tratamiento y eventos adversos no serios de ámbito gastrointestinal y neurológico fue mayor en el grupo de 200 mg. Los efectos más frecuentes durante el ensayo fueron la mayoría de ellos en el grupo de 200 mg (dosis finalmente no comercializada en la presentación del producto), con un 52% del total de estreñimiento, con náuseas (10%), dolor abdominal (8%) y vómitos (7%), como los más frecuentes. Cinco pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por estreñimiento (cuatro del grupo de 200 mg, dosis solo en estudio fase 2, y uno del placebo). Se detectaron tres casos de pancreatitis aguda durante el tratamiento, todos ellos en el grupo de eluxadoline (dos con 200 mg y uno con 25 mg). Todos los episodios se resolvieron rápidamente y sin secuelas. De estos tres casos, uno fue acompañado de un elevado nivel de alcohol en sangre y una hospitalización por pancreatitis alcohólica en los dos meses previos al inicio del estudio. Un cuarto caso de pancreatitis aguda transitoria se identificó 15 días después de la última dosis de 100 mg de eluxadoline, en el curso de un tratamiento con claritromicina por bronquitis.

Fase 3

Basados en los resultados de eficacia y seguridad del estudio anterior en fase 2 (28), se eligieron dos dosis de eluxadoline para dos estudios en fase 3 prospectivos separados, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (IBS-3001, *ClinicalTrials.gov* record NCT01553591; IBS-3002, *ClinicalTrials.gov* record NCT01553747) (6,29). Se utilizaron los mismos criterios de inclusión, es decir, BSFS $\geq 5,5$, empeoramiento del dolor abdominal diario medido por WAP ≥ 3 , añadiendo un índice de síntomas globales (*Global Symptom Score* [GSS]) en relación al SII-D: GSS ≥ 2 (0 = ausencia de síntomas asociados a SII-D; 4 = síntomas graves asociados a SII-D). Fueron excluidos pacientes con historia de pancreatitis, disfunción del esfínter de Oddi, dolor asociado a poscolecistectomía y abuso de alcohol.

Tabla 1. Resultados de eficacia de estudios fase 2 y 3 con eluxadoline

Estudio	n	Tiempo	Dosis (mg)	Obj. primario resp. clínica*/ placebo sem 4	p	Obj. primario resp. clínica*/ placebo sem 12	p	Obj. primario resp. clínica*/ placebo sem 26	p	Obj. secundario (frecuencia, deposiciones y urgencia)
Fase 2 (22)	807	12 sem	5	12,4-5,7%	ns	-	-	-	-	ns
			25	12-5,7%	0,041	-	-	-	-	ns
			100	11-5,7%	ns	-	-	-	-	20,2-11,3 (p < 0,05)
			200	13,8-5,7%	0,015	-	-	-	-	ns
Fase 3 (23)										
IBS-3001	1.282	26 sem	75	-	-	23,9-17,1	0,01	23,4-19	ns	30-22 (p = 0,008)
			100	-	-	25,1-17,1	0,004	29,3-19	< 0,001	34-21 (p < 0,001)
IBS-3002	1146	52 sem	75	-	-	18,9-16,2	< 0,001	30,4-20,2	< 0,001	37-21 (p ≤ 0,001)
			100	-	-	29,6-16,2	< 0,001	32,7-20,2	< 0,001	36-21 (p ≤ 0,001)
			Placebo	-	-	-	-	-	-	-

Objetivo primario: respuesta clínica* considerada como reducción del dolor abdominal > 30% respecto al basal con al menos reducción de dos puntos en la escala de dolor y BSFS tres o cuatro en al menos el 66% de los días. En el estudio en fase 2 la respuesta clínica fue valorada en la semana 4, mientras que en los fase 3 se realizó en las semanas 12 y 26.

Los pacientes se aleatorizaron a recibir eluxadoline 75 o 100 mg frente a placebo durante 26 semanas. En IBS-3001 los pacientes continuaron otras 26 semanas de tratamiento doble ciego para valorar la seguridad de eluxadoline, seguidas de dos semanas más tras la suspensión de la medicación. En IBS-3002, tras las 26 semanas de tratamiento se realizó un simple ciego con placebo de retirada durante cuatro semanas.

El objetivo primario incluyó la combinación de la mejoría del dolor abdominal (30% reducción WAP o más respecto a la basal en ≥ 50% de los días) y la consistencia de las deposiciones (media BSFS < 5), en la semana 12 (a petición de la FDA) y en la semana 26 (a petición de la EMA). Los objetivos secundarios fueron mejoría del dolor abdominal, de la consistencia de las deposiciones, de la frecuencia y de la respuesta GSS.

Fueron incluidos 2.428 pacientes en los dos estudios (1.282 en el estudio IBS-3001 y 1.146 en el estudio IBS-3002). El análisis por intención de tratamiento (ITT) se realizó en 2.425 pacientes (1.280 de IBS-3001 y 1.145 de IBS-3002). Con el seguimiento sugerido por la FDA, los pacientes del grupo 75 mg/12h de eluxadoline tuvieron una respuesta significativamente superior al placebo en ambos grupos durante las semanas 1-12 (23,9% frente a 17,1% en IBS-3001, p = 0,01; y 28,9% frente a 16,2% en IBS-3002, p < 0,001). Lo mismo ocurrió con los pacientes que recibieron 100 mg/12h frente a placebo durante las semanas 1-12 (25,1% frente a 17,1% en IBS-3001, p = 0,004; y 29,6% frente a 16,2% en IBS-3002, p < 0,001).

A las 26 semanas, seguimiento sugerido por la EMA, la tasa de respuesta con 100 mg/12h frente a placebo fue de 29,3% frente a 19% y 32,7% frente a 20,2%, respectivamente, para IBS-3001 y 3002 (p < 0,001 en ambos). En IBS-3002 sí se encontraron diferencias significativas

respecto al placebo con 75 mg/12h (30,4% frente a 20,2%, p < 0,001), mientras que en IBS-3001 no se encontraron con esta dosis. Tanto con 100 mg como con 75 mg se detectaron diferencias significativas respecto a placebo en los objetivos secundarios de mejoría en la consistencia y frecuencia de las deposiciones (Fig. 1 y Tabla 1).

Los efectos secundarios fueron similares al placebo con las dosis de 75 y 100 mg. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento (7% en 75 mg y 8% en 100 mg), náusea (8% en 75 mg y 7% en 100 mg), dolor abdominal (7% en ambas dosis). No obstante, el porcentaje de retirada del fármaco por estreñimiento no difirió significativamente respecto al grupo placebo (1,1, 1,7 y 0,2% con eluxadoline 75, 100 y placebo, respectivamente).

Hubo cinco casos de pancreatitis en el grupo de eluxadoline (0,2% en 75 mg y 0,3% en 100 mg). Ninguno conllevó fallo orgánico o complicaciones locales o sistémicas, resolviéndose en la primera semana. Todos tenían alteraciones biliares (espasmos de esfínter de Oddi o barro biliar) o abuso de alcohol (tres de los cinco casos).

Posteriormente, se ha valorado en los pacientes incluidos en los estudios fase 2 y 3 el riesgo de habituación con el tratamiento, sin encontrar diferencias con respecto a síntomas de abstinencia entre los grupos de tratamiento y el placebo (30).

VALIDEZ Y APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

Eluxadoline mejora tanto el dolor abdominal como la consistencia de las deposiciones en los pacientes con SII-D, sin producir un estreñimiento importante, a diferencia de otras medicaciones antiperistálticas.

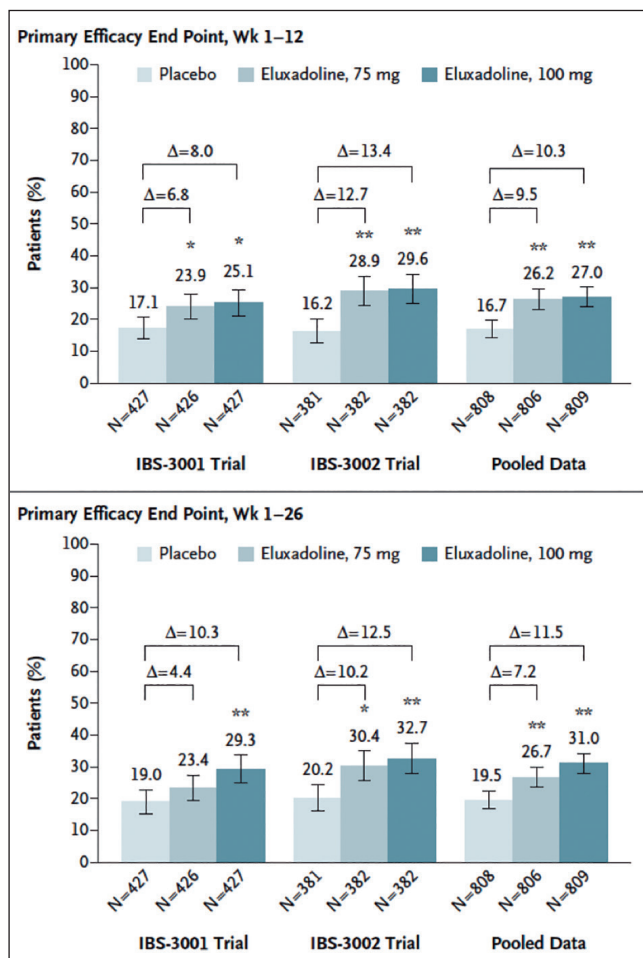


Fig. 1. Resultados del ensayo clínico en fase 3 de eluxadoline 75 o 100 mg frente a placebo en IBS-3001 e IBS-3002. Reproducido (6) con permiso de la Massachusetts Medical Society. *The New England Journal of Medicine*, Lembo AJ et al., *Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea*, vol. 374, p. 248. Copyright® (2016) Massachusetts Medical Society.

Objetivo primario: proporción de pacientes que alcanzan una reducción del dolor abdominal $\geq 30\%$ del índice de empeoramiento del dolor abdominal (WAP), respecto al basal en casi el 50% de los días valorados y < 5 en el score de la consistencia de las deposiciones esos mismos días de 1-12 semanas en panel superior y de 1-26 semanas en panel inferior. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$.

Eluxadoline tiene una eficacia similar a las moléculas que actúan como antagonistas de los receptores 5-HT₃ en el tratamiento de la diarrea en el SII. Sin embargo, el control del dolor es superior en el caso de eluxadoline, como han reflejado los resultados obtenidos en los estudios en fase 2 y 3 (Tabla 1). No obstante, los antagonistas 5-HT₃ no suponen en la actualidad una alternativa terapéutica por su inexistencia en el mercado español.

El desarrollo de estreñimiento, que es uno de los efectos secundarios más relevantes en los pacientes con aumento de la sensibilidad visceral, es menor que el comunicado con otros fármacos como loperamida, utilizados en el tra-

tamiento de la diarrea asociada, pero sin indicación específica en el SII-D (por falta de efecto en el dolor abdominal). Por otro lado, no parece que el fármaco induzca síndrome de abstinencia con ninguna de las dosis evaluadas.

Además, la mejora en la calidad de vida de estos pacientes, que suelen asociar también cuadros de depresión y ansiedad, puede suponer un hito en la utilización de esta molécula.

De acuerdo con los resultados de los estudios pivotaes en fase 3, la recomendación de la EMA es comenzar, con carácter general, con la dosis de 100 mg/dos veces al día con comida en mañana y tarde-noche (31). En aquellos pacientes que no toleren 100 mg y en aquellos con un deterioro hepático leve-moderado se recomienda 75 mg/dos veces al día con comida. Estas dos dosificaciones son las que se han comercializado en Europa. Tanto la EMA, en el resumen de características del producto (32), como la FDA, desde marzo de 2017 (33), revisando con una alerta sus condiciones iniciales de indicación de 2015, recomiendan actualmente no utilizar eluxadoline en los pacientes colecistectomizados.

Dado que tanto la aparición de pancreatitis (0,3%) como la alteración de las transaminasas (0,5%) no son frecuentes, no parece coste-efectiva la realización rutinaria de exploraciones radiológicas antes del inicio del tratamiento con eluxadoline (30). No obstante, además de la contraindicación de su uso en pacientes colecistectomizados, se contraindica su uso en casos de posible obstrucción de la vía biliar o disfunción del esfínter de Oddi, en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de la OATP1B1 (e.g., ciclosporina), así como en antecedentes de pancreatitis o disfunción hepática. Así mismo, debe extremarse la precaución en los pacientes con consumo de alcohol, descartando su uso en caso de consumo importante. Por último, se sugiere la suspensión del fármaco en caso de estreñimiento importante para evitar riesgos asociados a una eventual obstrucción intestinal.

La capacidad de eluxadoline de controlar no solo el dolor abdominal sino también la consistencia de las deposiciones, a diferencia de otras moléculas, hace de este fármaco una molécula muy atractiva para su uso en el SII-D.

No obstante, como en todo producto de reciente incorporación terapéutica, carecemos de estudios que nos ofrezcan información sobre diferentes escenarios tales como el tratamiento a demanda, la valoración de la pérdida de respuesta, la utilización del tratamiento como rescate a otras moléculas y la valoración del coste-eficacia del fármaco, que nos permiten posicionar exactamente a eluxadoline. En consecuencia, es conveniente individualizar cada caso y considerar como posibles opciones terapéuticas el tratamiento de rescate tras el fracaso del tratamiento convencional o la utilización en primera línea en casos graves.

CONCLUSIÓN

Eluxadoline es un fármaco que ofrece, sobre los que se utilizan en el SII-D, el control tanto de la consistencia

de las deposiciones como del dolor abdominal, con una buena tolerancia en la mayoría de los casos y una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que es una molécula a considerar en el abordaje del SII-D.

AGRADECIMIENTOS

A Joaquín León, por su labor de apoyo documental; a la revista *New England Journal of Medicine (NEJM)*, por el permiso de reproducción de la figura 1; a los miembros del Comité Ejecutivo, Patronato y Comité Científico de la SEPD, especialmente a Francesc Casellas y a Antonio Velasco, por sus constructivos y enriquecedores comentarios, así como a los revisores que han sugerido mejoras al trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores firmantes de este trabajo lo hacen en nombre de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), como punto de vista de una revisión de una novedad farmacológica en proceso de incorporación al arsenal terapéutico. Ni la SEPD ni ninguno de los autores tienen vinculación alguna con las compañías que desarrollan medicamentos para el SII-D en general, o con Allergan, que comercializa eluxadolina en España, en particular. Ni la SEPD ni ninguno de los autores tienen intereses económicos en las compañías que han realizado la investigación de dichos medicamentos, si bien mantienen, tanto sociedad científica como autores, una sostenida relación con las mismas en la promoción de formación, investigación y mejora de la práctica clínica hacia la promoción de la salud digestiva. Finalmente, la SEPD, así como los autores firmantes, declaran que el trabajo de elaboración de este informe se ha realizado con independencia de terceras partes tanto en la deliberación como en la redacción del contenido, siendo sometido a revisión por los órganos de la SEPD antes de su publicación efectiva en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*.

BIBLIOGRAFÍA

- Lowel RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
- Scarpellini E, Laterza L, Ianiro G, et al. Eluxadolina for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1395-402. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182982
- Actavis. Actavis receives FDA approval for VIBERZI (eluxadolina) for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) in adults. 27 mayo 2015. Disponible en: <http://www.actavis.com>
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves two therapies to treat IBS_D. 27 mayo 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm448328.htm>
- Truberzi. Initial Public Assessment Report. (EMA/549473/2016). 21 julio 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004098/WC500213370.pdf
- Lembo AJ, Lacy BE, Zucherman MJ, et al. Eluxadolina for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1505180
- Mearin F, Badia X, Balboa A, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: Comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1155-61. DOI: 10.1080/00365520152584770
- Almansa C, Díaz-Rubio M, Rey E. The burden and management of patients with IBS: Results from a survey in Spanish gastroenterologists. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:570-5. DOI: 10.4321/S1130-01082011001100003
- Mearin F. Irritable bowel syndrome (IBS) subtypes: Nothing resembles less an IBS than another IBS. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(2):57-8.
- Mira JJ, Guilbert M, Sempere L, et al. The irritable bowel syndrome care process from the patients and professionals views. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:202-10.
- Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. Rome III. The functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1377-556. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):693-703. DOI: 10.1111/apt.13746
- Ballou S, Bedell A, Keefer L. Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6(4):120-3. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.120
- Martínez C, Lobo B, Pigrau M, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: An organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013;62(8):1160-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
- Lembo A, Pimentel M, Raso SS, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): Results of the Target 3 study. Paper presented at the 2014 Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology. Philadelphia 2014.
- Kane JS, Ford AC. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(4):431-42. DOI: 10.1586/17474124.2016.1140571
- Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Intern Med* 2015;54:243-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.2710
- Hanauer SB. The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord* 2008;8:15-20.
- Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:463-8. DOI: 10.3109/00365529609006766
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;104:S1-S35. DOI: 10.1038/ajg.2008.122
- Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonist and 5-HT4 agonist in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1831-43. DOI: 10.1038/ajg.2009.223
- Chiba T, Yamamoto K, Sato S, et al. Long-term efficacy and safety of ramosetron in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:123-8. DOI: 10.2147/CEG.S32721
- Brown PM, Drossman DA, Wood AJ, et al. The tryptophan hydrolase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2011;141:507-16. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.005
- Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Supl. 2):17-28. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00554.x
- Wade PR, Palmer JM, McKenney S, et al. Modulation of gastrointestinal function by MuDelta a mixed mu opioid receptor agonist/delta opioid receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2012;167:1111-25. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02068.x

27. Fujita W, Gomes I, Dove LS, et al. Molecular characterization of eluxadoline as a potential ligand targeting mu-delta opioid receptor heteromers. *Biochem Pharm* 2014;92:448-56. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.09.015
28. Dove LS, Lembo A, Randall CW, et al. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel with diarrhea in a Phase 2 study. *Gastroenterol* 2013;145:329-38. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.006
29. Lacy BE. Emerging treatment in neurogastroenterology: Eluxadoline, a new therapeutic option for diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:26-35. DOI: 10.1111/nmo.12716
30. Fant RV, Henningfield JE, Cash BD, et al. Eluxadoline demonstrates a lack of abuse potential in phase 2 and 3 studies of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017. pii: S1542-3565(17)30134-9. E-pub ahead of print. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.026
31. Truberzi. Eluxadoline. EPAR Summary for the public. EMA/CHMP/517539/2016 (EMA/H/C/004098). Sept 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/004098/human_med_002025.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
32. Product information: Truberzi. EMEA/H/C/004098 -IB/0002/G. (Primera publicación: 29 sept 2016; última actualización: 15 mar 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/004098/human_med_002025.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
33. Viberzi (eluxadoline): Drug Safety Communication - Increased risk of serious pancreatitis in patients without a gallbladder. FDA. 15 mar 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm546771.htm>