



Grupo de Trabajo SENPE

Revisión sobre la experiencia en vida real de teduglutida *Review of real-life teduglutide experience*

Cristina Campos-Martín¹, Cristina Tejera-Pérez², Nuria Virgili-Casas³, José A. Irlles-Rocamora⁴

¹Coordinadora. Grupo de Trabajo NADYA-SENPE. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Hospital Naval. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol, A Coruña. ³Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁴Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

Resumen

Introducción: la teduglutida es un agonista del péptido relacionado con glucagón (aGLP2) eficaz como tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto (SIC) una entidad que afecta a la calidad de vida, suele precisar de nutrición parenteral domiciliaria (NPD) y genera importantes costes sanitarios. El objetivo de la presente revisión narrativa fue evaluar la experiencia en vida real reportada con teduglutida.

Métodos y resultados: en vida real un metaanálisis y estudios publicados con 440 pacientes, indican que teduglutida es efectivo pasado el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía, reduciendo las necesidades de NPD y en algunos casos permite incluso suspenderla. La respuesta es heterogénea, aumenta progresivamente hasta 2 años después del inicio del tratamiento y alcanza el 82 % en algunas series. La presencia de colon en continuidad es factor predictivo negativo de respuesta precoz, pero un factor predictivo positivo para la retirada de NPD. Los efectos adversos más frecuentes son de origen gastrointestinal en las primeras etapas del tratamiento. Hay complicaciones tardías relacionadas con el estoma o con la aparición de pólipos de colon, aunque la frecuencia de estas últimas es muy baja. En adultos son escasos los datos en mejoría de calidad de vida y en coste eficacia.

Conclusiones: teduglutida es efectivo y seguro confirmándose en vida real los datos de los ensayos pivotaes para tratamiento de pacientes con SIC y permite reducir o incluso suspender en algunos casos la NPD. Aunque parece coste efectivo son necesarios más estudios para identificar aquellos pacientes con mayor beneficio.

Palabras clave:

Teduglutida. Síndrome de intestino corto. Insuficiencia intestinal. Nutrición parenteral en domicilio.

Abstract

Background: teduglutide is an agonist of glucagon-related peptide (aGLP2) effective as a treatment for patients with short bowel syndrome (SBS), an entity that affects quality of life, usually requires home parenteral nutrition (HPN) and generates significant health costs. The objective of the present narrative review was to assess the real-life experience reported with teduglutide.

Methods and results: in real life, one meta-analysis and studies published with 440 patients indicate that Teduglutide is effective after the period of intestinal adaptation after surgery, reducing the need for HPN and in some cases even allowing it to be suspended. The response is heterogeneous, increasing progressively up to 2 years after the start of treatment and reaching 82 % in some series. The presence of colon in continuity is a negative predictor of early response, but a positive predictive factor for the withdrawal of HPN. The most common side effects are gastrointestinal in the early stages of treatment. There are late complications related to the stoma or the occurrence of colon polyps, although the frequency of the latter is very low. In adults, data on improved quality of life and cost-effectiveness are scarce.

Conclusions: teduglutide is effective and safe and data from pivotal trials for the treatment of patients with SBS are confirmed in real life and can reduce or even stop HPN in some cases. Although it seems cost-effective, more studies are needed to identify those patients with the greatest benefit.

Keywords:

Teduglutide. Short bowel syndrome. Intestinal failure. Parenteral nutrition home.

Recibido: 16/02/2023 • Aceptado: 26/05/2023

Conflicto de intereses: los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este trabajo.

Campos-Martín C, Tejera-Pérez C, Virgili-Casas N, Irlles-Rocamora JA. Revisión sobre la experiencia en vida real de teduglutida. Nutr Hosp 2023;40(4):886-894

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04646>

Correspondencia:

José Antonio Irlles Rocamora. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Avda. Bellavista, s/n. 41014 Sevilla
e-mail: irles_irlles@us.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto (SIC) se produce como resultado de la pérdida de segmentos de intestino por resecciones quirúrgicas extensas debidas a isquemia, enfermedad inflamatoria, enteritis radica, traumatismo o tumores, y es la causa más frecuente del fallo intestinal crónico. Se trata de una entidad compleja en la que la reducción de la absorción de nutrientes, electrolitos y agua, requiere de la administración intravenosa de los mismos, e incluso la necesidad de soporte con nutrición parenteral domiciliaria (NPD) para mantener la salud (1).

La prevalencia de SIC en España se estima en 4,18 pacientes por millón de habitantes/año (2). El uso de NPD varía entre países europeos, desde 12,7 / millón de habitantes en Dinamarca a 4,2 / millón de habitantes en España. No existen datos precisos, pero se estima que el 50 % de pacientes con SIC requieren NPD de forma permanente y aunque esta técnica permite la supervivencia durante décadas no está exenta de complicaciones a largo plazo como: alteraciones electrolíticas, sepsis o trombosis por catéter, enfermedad hepática y sea, entre otros. Por otra parte, además de afectar a la calidad de vida, genera importantes costes sanitarios (3).

Aunque existen tratamientos farmacológicos para el SIC con el objeto de mejorar el control de síntomas o favorecer la adaptación intestinal, ninguno ha sido efectivo a largo plazo. Teduglutida es el primer tratamiento aprobado a largo plazo para adultos y niños con SIC tanto en Estados Unidos como en Europa, pero tiene la categoría de medicamento huérfano. En España está registrado y autorizado como uso compasivo desde 2017 y está indicado para el tratamiento del SIC en situación estable tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía (1). Existe un registro en España, y un registro europeo, pero aún no hay datos publicados.

Teduglutida es un análogo de péptido similar al glucagón 2 (GLP-2) secretado por las células L intestinales, que determina un efecto de hipertrofia en la mucosa intestinal, reduce la secreción de ácido gástrico, retrasa el vaciado gástrico, estimula el flujo sanguíneo intestinal y contrarresta los estímulos inflamatorios. De este modo produce un aumento global de la capacidad de absorción intestinal reduciendo las necesidades de NPD, considerándose criterio de respuesta la reducción de NPD ≥ 20 % y en algunos casos permite incluso suspenderla (4-6). Los datos de un metaanálisis en adultos (7) muestran una tasa de respuesta de hasta el 82 % en tratamientos de duración superior a 2 años; y por otro lado, la tasa de destete de NPD alcanza el 21 % en más de 2 años.

Aunque costoso en términos económicos se considera que es un tratamiento coste eficaz. Según un estudio en EE. UU. la teduglutida no cumple con el umbral tradicional de los estudios de coste efectividad, si se compara con el coste la NPD, pero en subpoblaciones que demuestran el máximo beneficio, podra ser coste efectivo, y su falta de uso total podra conducir a pérdidas económicas (8). Según el estudio de coste-efectividad realizado por NICE 2022 es poco probable que el ICER para niños estuviera por encima $\pounds 20\,000$ por QALY ganado y es muy poco probable

que supere los $\pounds 30\,000$ por QALY ganado, por lo que recomienda el tratamiento para niños, pero no así en adultos en los que el comité no puede hacer una recomendación para la teduglutida, y solicita un análisis más detallado debido a que existen incertidumbres en cuanto la estimación y puede haber beneficios que no hayan sido captados por los estudios de coste efectividad actuales (9). En España el coste de tratamiento por año, tanto en adultos como en niños asciende a 111.383,4 \pounds , pero en este cálculo solo se ha incluido el coste del medicamento, y no se han analizado las complicaciones que evita (10).

Estudios previos han demostrado (4-6) que la respuesta a teduglutida es muy heterogénea, muy probablemente debido a las diferencias en la etiología del SIC, la anatomía intestinal y el volumen de NPD pretratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica habitual la experiencia clínica reportada es escasa y no se conocen bien los efectos adversos, y el grado de respuesta terapéutica.

El objetivo de la presente revisión narrativa fue evaluar la experiencia en vida real reportada con teduglutida en términos de seguridad y eficacia, analizándose también los posibles factores predictores de respuesta y los resultados en términos de calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proceso de búsqueda bibliográfica y la selección de estudios estuvo a cargo de tres revisores independientes. Las disparidades se resolvieron por consenso. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas hasta el 1 abril 2023: PubMed/Medline, biblioteca Cochrane y Scielo. La estrategia de búsqueda se realizó utilizando una combinación de términos de búsqueda relevantes específicos de la base de datos para identificar estudios pertinentes sobre la eficacia y seguridad de pacientes adultos con SIC. Se emplearon palabras clave (MeSH) así como los términos de búsqueda de texto libre. El término "teduglutida" se combinó con otras palabras clave como intestino corto, insuficiencia intestinal, nutrición parenteral en domicilio, soporte parenteral, complicaciones y cáncer. Se identificaron 71 publicaciones de las cuales se seleccionaron 27, la mayoría de adultos y solo 3 de niños. En lo que se refiere al diseño de los estudios evaluados fueron un metaanálisis, 3 RCT, 7 estudios de cohorte, y del resto de estudios clínicos la mayoría fueron series de casos. Tamben se incluyó una base datos amplia.

SELECCIÓN DE CANDIDATOS Y NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS

Si bien en todos los trabajos publicados los pacientes comparten la característica común de presentar SIC, existen peculiaridades según cada estudio. A la hora de plantear el tratamiento con teduglutida, el candidato ideal es aquel que cumple los siguientes ítems: a) paciente estable desde el punto de vista clínico, con enfermedad de base no obstructiva ni de carácter

maligno; b) realizar un tratamiento optimizado desde el punto de vista dietético y farmacológico y que pese a ello precise soporte de NP/fluidoterapia; c) paciente optimizado tanto a nivel nutricional como a nivel hidroelectrolítico; d) predispuesto a reducir/suspender la NP/fluidoterapia; y e) compromiso de administración diaria subcutánea de teduglutida (5,6,11).

En la tabla I, se resumen las características de los pacientes que han participado en los estudios con teduglutida procedentes de bases de datos en vida real o bien extensión de ensayos clínicos a largo plazo y en práctica clínica diaria. La dosis empleada de teduglutida fue, la señalada en ficha técnica de 0,05 mg/kg/día. Se trata de 8 estudios de cohorte (5,12-18), que en total suman 440 pacientes.

En población pediátrica, los datos publicados proceden del análisis de los ensayos clínicos en este subgrupo (19). En total, se han reportado datos de 89 pacientes con una media de exposición al tratamiento de 51,7 semanas rango (5-94). Su edad media fue de 5,6 años y la causa más frecuente de SIC fue la gastrosquisis (33,7 %), seguida de vólvulo (28,1 %) y enterocolitis necrotizante (16,9 %). La longitud media de intestino remanente fue de 45,9 cm y conservaban válvula ileocecal en el 25,6 % de los casos. La mayor parte de los pacientes presentaban colon remanente (92,1 %). Los participantes recibían de media 62,7 mL/kg/día de soporte parenteral (media 45,1 kcal/kg/día).

Ramos y cols. (20) han presentado la experiencia en España de 17 pacientes pediátricos que recibieron teduglutida, analizados a los 12 meses de tratamiento. Los participantes recibían de media 55 mL/kg/día de soporte parenteral (media 33 kcal/kg/día). La causa más frecuente de SIC en esta población fue la enterocolitis necrotizante (35 %) y todos los participantes presentaban SIC desde la etapa neonatal. La media de intestino remanente fue de 52 cm. No tenían colon remanente en 3 casos mientras que en el resto conservaba o bien colon total o bien al menos una parte. Tres pacientes conservaban válvula ileocecal.

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA

Desde las primeras experiencias con teduglutida se ha buscado cuáles son las características del paciente que podrían predecir una mejor respuesta al mismo (4,6,11). Pese a su elevado coste ha demostrado ser un fármaco coste-eficiente (8) y capaz de mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes con SIC (18,21,22).

A partir de los datos *post hoc* del ensayo pivotal fase III de teduglutida (4) los pacientes que obtuvieron mejor respuesta fueron aquellos con unos mayores requerimientos basales de volumen, con yeyuno o ileostomía y que presentaban una enfermedad inflamatoria intestinal de base. En cambio, el efecto fue menor en participantes con más del 50 % del colon en continuidad sin colostomía y en participantes con menos del 50 % colon remanente o colostomía.

En vida real, a mayor duración de la exposición al tratamiento con teduglutida, mejor es la respuesta, si bien esta, puede ser tanto precoz como tardía, lo cual sugiere esperar un tiempo

prudencial hasta ver el efecto clínico antes de suspender el tratamiento por falta de eficacia (5). De hecho, se han observado mejores tasas de respuesta de tratamiento y destete cuando el tratamiento supera el año de duración (7).

También, en los datos en práctica clínica habitual, la presencia de colon en continuidad redujo la tasa de respuesta a teduglutida mientras que en su ausencia, esta probabilidad de respuesta mejora (5,12-16). También se han descrito tasas de respuesta superiores en caso de mayores necesidades basales de volumen aportado de soporte parenteral, mayor duración del tiempo de dependencia de este soporte, pacientes con yeyunostomía o ileostomía (5,12-16). No se ha descrito una mejor tasa de respuesta en función de la enfermedad de base, si bien existe una tendencia no significativa a mejor respuesta y mayor probabilidad de destete en pacientes con enfermedad de Crohn (5,12-16). Se ha descrito con teduglutida un aumento significativo del grosor de la pared del intestino delgado de forma precoz de 4,5 mm de media, demostrado por pruebas de imagen, y el incremento de ese grosor se relacionó con una mejor respuesta clínica (23).

En población pediátrica, si bien en vida real, los efectos beneficiosos de teduglutida superan a los descritos en adultos (20), no se han podido definir claramente factores predictores de respuesta debido a la heterogeneidad de los pacientes.

COMPLICACIONES

Las reacciones adversas que han definido el perfil de seguridad de teduglutida se observaron a partir de 4 estudios pivotales, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III, controlados con placebo; estos fueron los estudios STEPS y CL0600-004, en pacientes con SIC y dependientes de soporte parenteral; y sus respectivos estudios de extensión abiertos STEPS-2 y CL0600-005. Fueron realizados entre mayo de 2004 y enero de 2013 y fueron un total de 173 pacientes los que recibieron teduglutida en los estudios iniciales y/o los de extensión (11).

En cuanto a los dos primeros estudios, se llevaron a cabo con 109 pacientes tratados con dosis de 0,05 y 0,10 mg/kg/día, durante un máximo de 24 semanas; de ellos, 77 pacientes recibieron 0,05 mg/kg/día y 32 recibieron 0,10 mg/kg/día; 59 pacientes conformaron el grupo placebo. Posteriormente estos pacientes tuvieron la oportunidad de entrar en los mencionados estudios de extensión, en los que participaron 153 pacientes. Durante el STEPS-2, los 88 pacientes recibieron durante un máximo de 2 años 0,05 mg/kg/día: 37 que habían recibido el mismo tratamiento en STEPS, 39 que habían recibido placebo y 12 testados previamente pero no aleatorizados en STEPS. En CL0600-005 los pacientes que recibieron teduglutida en el estudio previo siguieron con la misma dosis: 25 con 0,05 y 27 con 0,10 mg/kg/día; 13 que habían recibido placebo fueron aleatorizados para 0,05 ($n = 6$) y 0,10 mg/kg/día ($n = 7$), hasta 28 semanas. Por todo ello, hubo 173 pacientes que recibieron teduglutida en los estudios iniciales y/o los de extensión; el tiempo medio de tratamiento de estos pacientes fue de 66,9 semanas (0,6-143,3) y de ellos 107 fueron tratados durante al menos 48 semanas.

Tabla I. Características de los pacientes participantes en estudios en vida real/ extensión de ensayos clínicos a largo plazo con teduglutida

Autor/año/ Ref.	Diseño estudio	n =	Duración	Sexo (% hombres)	Edad (años)	Etiología SIC (EC, V, otras)	ID Remanente (cm)	% colon continuidad	Volumen parenteral (L/semana)	Años NP
Schwar 2016 (5)	CP	88	24 m	46,6	50,9	12,8/33/48,8	50	61,4	12,2	6,4
Pevny 2018 (12)	CR	27	45 sem	48,1	51	14,8/44,4/40,8	74	77,8	13,7	4,3
Schoele 2018 (13)	CP	14	48 sem	35,7	50,5	50/35,7/14,3	50	64,3	12,2	5,2
Jolly 2020 (14)	CR	54	24 sem	64,8	52,3	29,6/38,9/31,5	62	64,8	11,2	9,8
Puello 2021 (15)	CR	18	60 m	44,4	54,4	55,6/16,7/27,7	100	50	9,9	3,3
Solar 2021 (16)	CP	17	5 a y 9 m	52,9	40,2	0/47,1/52,9	38	94,1	12,1	6,5
Greif 2022 (18)	CR	52	> 12 m	42	49	40/31/29	80	58	13,4	2
Loufty 2022 (17)	Base datos	170	ND	29,4	45-69*	41,2/52,9/5,9	ND	58,8 %	ND	ND

SIC: síndrome intestino corto; NP: nutrición parenteral; ID: intestino delgado; EC: enfermedad de Crohn; V: vascular; ND: no disponible. *La mayoría con edad entre 45-69 a.; CP: cohorte prospectiva; CR: cohorte retrospectiva.

Los eventos adversos se clasificaron en: leves si no interfirieron con actividad diaria, no necesitaron tratamiento y fueron transitorios (menos de 48 horas); moderados si interfirieron con la actividad diaria y necesitaron tratamientos sencillos; y severos si necesitaron una intervención terapéutica importante. Asimismo, se distinguió entre eventos adversos derivados del tratamiento (EADT) y los eventos adversos serios derivados del tratamiento (EASDT): aquellos que comportan un riesgo vital, discapacidad permanente o significativa, requieren hospitalización o necesitan intervención médica o quirúrgica para evitar una mala evolución. En cuanto a la frecuencia, se han clasificado en muy frecuentes > 1/10, frecuentes > 1/10 a < 1/100, poco frecuentes > 1/1000 a < 1/100 y de frecuencia no conocida.

El número total de eventos adversos registrados fue: 778 EADT y 80 EASDT en el grupo ECA/teduglutida de los dos estudios iniciales; 2235 EADT y 259 EASDT en el grupo ECA/extensión teduglutida, 372 EADT y 34 EASDT en el grupo ECA/placebo. En la tabla II se describen los eventos adversos para cada estudio.

Los EADT más frecuentes en el grupo de los 173 pacientes que recibieron teduglutida en los estudios iniciales y/o los de extensión fueron: complicaciones del estoma en el 45,6 % de los participantes con estoma (n = 68); dolor abdominal en el 41,6 %, infección del tracto respiratorio superior 28,9 %, náuseas en el 26,6 %, cefalea y astenia en el 20,2 %. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo con teduglutida con respecto a los del grupo placebo fueron el dolor abdominal, las complicaciones relacionadas con el estoma, las infecciones respiratorias y la distensión abdominal.

Los efectos adversos también difirieron según la duración del tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes en las primeras 12-24 semanas, mientras que los efectos adversos relacionados con el catéter, pérdida de peso, astenia e infecciones del tracto urinario se presentaron con mayor frecuencia a partir de las 48 semanas de tratamiento. En el estudio STEPS-3 (6), con 14 pacientes procedentes del STEPS-2 (5) 5 de ellos del grupo con teduglutida desde el STEPS (4) y 14 no aleatorizados o con placebo previo, con tratamiento total entre 36 y 42 meses, los eventos adversos más frecuentes fueron astenia y diarrea, entre leve y moderada.

Los trastornos gastrointestinales en el grupo ECA/extensión ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal como causa de SIC, y en las primeras semanas del tratamiento, más que en los pacientes con SIC por causas vasculares. Según el tipo anatómico de intestino corto, los pacientes con SIC de tipo I (intestino delgado remanente con estoma y sin colon en continuidad) tendieron a comunicar mayor número de trastornos gastrointestinales (84,2 %), comparados con los pacientes de grupo 2 (colon remanente sin estoma y con colon en continuidad) y el grupo 3 (colon remanente o colostomía), 58,4 % y 70,4 % respectivamente. En la tabla III se detallan estos eventos adversos.

Por otra parte, los síntomas gastrointestinales son esperables en el contexto del SIC y además de poder explicarse con el mecanismo de acción del análogo de GLP-2, asimismo se han relacionado con el empleo de opiáceos como moduladores de la motilidad intestinal que muchos de estos pacientes incluidos en los estudios tenían en su tratamiento (24).

Tabla II. Eventos adversos en función de su gravedad en los estudios de extensión (modificado de UF Pape 2020)

	Grupo ECA teduglutida <i>n</i> = 109 <i>n</i> (%)	Grupo ECA/extensión teduglutida <i>n</i> = 173 <i>n</i> (%)	Grupo ECA placebo <i>n</i> = 59 <i>n</i> (%)
Cualquier EADT	99 (90,8)	167 (96,5)	49 (83,1)
Gravedad de EADT			
EADT leve	84 (77,1)	151 (87,3)	45 (76,3)
EADT moderado	74 (67,9)	140 (80,0)	34 (57,6)
EADT grave	31 (28,4)	83 (48,0)	16 (27,1)
Cualquier EASDT	39 (35,8)	101 (58,4)	17 (28,8)
Gravedad de cualquier EASDT			
EASDT leve	13 (11,9)	29 (16,8)	5 (8,5)
EASDT moderado	18 (16,5)	59 (34,1)	7 (11,9)
EASDT grave	16 (14,7)	56 (32,4)	8 (13,6)
EADT con discontinuación de tratamiento	10 (9,2)	34 (19,7)	4 (6,8)
EADT éxitus	0	3(1,7)	0

EADT: eventos adversos derivados del tratamiento; EASDT: eventos adversos serios derivados del tratamiento; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla III. Eventos adversos más frecuentes en estudios en vida real/extensión de ensayos clínicos a largo plazo con teduglutida

	Grupo ECA teduglutida <i>n</i> = 109 <i>n</i> (%)	Grupo ECA/ extensión teduglutida <i>n</i> = 173 <i>n</i> (%)	Grupo ECA placebo <i>n</i> = 59 <i>n</i> (%)	Loufty <i>n</i> = 170
Trastornos gastrointestinales				
Complicación estoma	17 (37,8)	31 (45,6)	3 (13,6)	20 (11,8)
Dolor abdominal	42 (38,5)	72 (41,6)	16 (27,1)	70 (41,2)
Náuseas	29 (26,6)	46 (26,6)	12 (20,3)	40 (23,5)
Distensión abdominal	18 (16,5)	32 (18,5)	1 (1,7)	ND
Vómitos	15 (13,8)	26 (15,0)	6 (10,2)	ND
Diarrea	7 (6,4)	24 (13,9)	7 (11,9)	ND
Obstrucción intestinal	6 (5,5)	12 (6,9)	0	30 (17,6)
Trastornos infecciosos				
Infecciones tracto respiratorio superior	30 (27,5)	50 (28,9)	8 (13,6)	ND
Sepsis relacionada con catéter	9 (8,3)	29 (16,8)	8 (13,6)	20 (12 %)
Trastornos generales				
Cefalea	18 (16,5)	35 (20,2)	9 (15,3)	ND
Astenia	14 (12,8)	35 (20,2)	7 (11,9)	ND
Fiebre	10 (9,2)	29 (16,8)	7 (11,9)	ND
Pérdida de peso	2 (1,8)	26 (15,0)	6 (10,2)	ND
Sobrecarga de volumen	11 (10,1)	23 (13,3)	4 (6,8)	ND
Reacción en sitio de inyección	22 (20,2)	33 (19,1)	7 (11,9)	ND

En cuanto a los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (EASDT) ocurrieron en los tres grupos, siendo más frecuentes en el grupo ECA/extensión teduglutida (58,4 %). Los principales fueron: sepsis relacionada con el catéter, que ocurrió en los tres grupos pero con frecuencia similar en el grupo ECA teduglutida y el grupo ECA placebo (13,8 % y 15,3 %) y en un 24 % del grupo ECA/extensión. Le siguieron: estenosis gastrointestinal y obstrucción, trastornos biliares y complicaciones del estoma, 4,6 %, 4,6 % y 4,4 % en el grupo ECA/extensión, menor frecuencia en el grupo ECA teduglutida y ningún episodio en el grupo placebo. Los EADT que causaron discontinuación del tratamiento en más pacientes fueron el dolor abdominal (4,6 %) y las complicaciones del estoma (4,4 %). Suspendieron el tratamiento por efectos adversos el 9,2 % de pacientes del grupo ECA/teduglutida y el 19,7 % en el grupo ECA/extensión.

En el grupo ECA/extensión se detectaron en 50 pacientes que se realizaron colonoscopia 7 pólipos de nueva aparición: pólipos colónicos en 3 pacientes, pólipos rectales en 2 y pólipo duodenal en 1 paciente, y un pólipo intestinal en 1 paciente del grupo placebo que provocó la discontinuación del estudio, ninguno displásico o maligno. En otra cohorte de 170 pacientes a los cuales se les había prescrito teduglutida, se detectó un 5,9 % de pólipos colónicos posteriormente al inicio del tratamiento (17). Tres pacientes fueron diagnosticados de neoplasia durante STEPS-2, 1 de ellos de adenocarcinoma metastásico en hígado (considerado relacionado con el tratamiento) y 2 de neoplasia pulmonar de células no pequeñas no considerados relacionados con el tratamiento; los 2 primeros fueron éxitus. Otro paciente falleció durante STEPS-2 por sepsis relacionada con el catéter e infección del tracto urinario, este evento se consideró no relacionado con el tratamiento.

Se detectó el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los pacientes incluidos en STEPS-2 (5), sobre todo en el grupo que había recibido el fármaco desde el inicio del estudio previo; fueron el 49 % ($n = 18/37$) en el mes 30. También se detectó aumento asintomático de la proteína C reactiva, con valores promedio de 25 mg/L durante la primera semana de tratamiento, disminuyendo posteriormente hasta un aumento promedio de 1,5 mg/l a las 24 semanas.

Sobre efectos adversos en vida real la mayor serie publicada $n = 170$ es una retrospectiva de una base de datos de prescripción de teduglutida en USA Explorys (17). Reporta síntomas comunes como dolor abdominal (41,2 %) y náuseas (23,5 %), y otras complicaciones más relevantes como obstrucción intestinal (17,76 %) y complicaciones del estoma (11,8 %). Estos porcentajes fueron concordantes con los referidos previamente. Presentaron formación de pólipos de colon después del tratamiento (5,9 %). Aunque el antecedente de insuficiencia cardíaca es una contraindicación relativa, $n = 30$ (17,6 %) en esta situación recibieron teduglutida. No fue posible obtener información individualizada del grado de respuesta terapéutica ni de la duración del tratamiento y esta es una limitación importante de este estudio (17).

Las directrices sugieren la interrupción temporal de teduglutida y reanudar el tratamiento una vez se ha resuelto la complica-

ción en caso de obstrucción o náuseas, pero no se conoce bien la tasa de abandonos por efectos adversos que en los datos del estudio ECA extensión fue de 19 % (11).

En pacientes pediátricos se ha evaluado la seguridad del fármaco en dos estudios fase III y sus estudios de extensión; los estudios iniciales reclutaron niños entre 1 y 7 años con SIC dependientes de soporte parenteral, en uno de ellos, de 12 semanas de duración los 42 pacientes recibieron soporte estándar o teduglutida, 0,0125, 0,025 o 0,05 mg/kg y día; en el otro, de 24 semanas de duración con 59 pacientes repartidos en un brazo de cuidado estándar y dos aleatorizados doble ciego con 0,025 y 0,05 mg/kg día de teduglutida. Posteriormente estos pacientes pudieron entrar en los estudios de extensión, donde recibieron 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante 24 semanas seguidas de un periodo de seguimiento de 4 semanas de observación, reintroduciendo o no el fármaco según la evolución clínica. En total 89 pacientes recibieron teduglutida en algún momento, con una mediana de tratamiento de 52 semanas y un periodo de seguimiento prospectivo de 83 semanas.

Todos los pacientes tuvieron efectos adversos, se consideraron relacionados con el tratamiento en 35 pacientes (39,3 %). Los más frecuentes fueron: vómitos 51,7 %, pirexia en 43,8 %, infecciones del tracto respiratorio superior en 41,6 %, tos en 33,7 % y complicaciones infecciosas del catéter en 29,2 %. Se comunicaron eventos adversos serios en 69 pacientes (77,5 %), se consideraron derivados del tratamiento en 3 pacientes: íleo adinámico, acidosis láctica (2 episodios en el mismo paciente) y fecaloma. En los 3 se discontinuó el tratamiento y se reinició posteriormente. No se comunicaron neoplasias. En 34 de 82 pacientes con colon remanente (41,5 %) se realizó colonoscopia y se encontró 1 pólipo cecal, no biopsiado. La prevalencia de anticuerpos contra el fármaco alcanzó el 33,3 % en la semana 36 y se mantuvo estable hasta la semana 72. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un máximo de 10 % de pacientes en la semana 72.

RESPUESTA TERAPÉUTICA

La respuesta terapéutica al tratamiento con teduglutida se definió en los ensayos como una reducción del volumen del soporte parenteral semanal de al menos el 20 % con respecto al basal previo. También se tuvo en cuenta como objetivo secundario, el destete del soporte parenteral.

Solo hay un metaanálisis sobre eficacia (7), que incluyó 10 estudios, 8 de ellos observacionales, sobre 411 pacientes, y encontró una tasa de respuesta clínica del 64 %, 77 % y 82 % a los 6 meses, 1 año y 2 años respectivamente, con independencia de NP/fluidoterapia del 11 %, 17 % y 21 % a los 6 meses, 1 y 2 años. La presencia de colon remanente se asoció con menor tasa de respuesta (-17 %, 95 %CI: (-31 %, -3 %) pero con mayor tasa de independencia (+16 %, 95 %CI: (+6 %, +25 %)). Hubo una tendencia a mejor respuesta, aunque no significativa en pacientes con enfermedad de Crohn como etiología del SIC.

El estudio (STEPS-2) (5) de 24 meses de duración es una ampliación del estudio inicial controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de teduglutida en pacientes con SIC. Los pacientes habían completado 24 semanas de teduglutida (TED/TED) o placebo (PBO/TED) en el inicial, o bien fueron calificados para ese estudio, pero no fueron tratados (NT/TED) debido a reclutamiento completo. Todos fueron tratados con teduglutida 0,05 mg/kg/día durante un máximo de 24 meses (NT/TED y PBO/TED) o hasta 30 meses (TED/TED).

En los pacientes que completaron el estudio STEPS-2, que fueron 65, la respuesta clínica se logró en 28/30 (93 %) TED/TED, 16/29 (55 %) PBO/TED, y 4/6 (67 %) pacientes con NT/TED. Las reducciones medias del volumen de NP desde el inicio fueron 7,6 (66 %), 3,1 (28 %) y 4,0 (39 %) l/semana en los grupos TED/TED, PBO/TED y NT/TED, respectivamente. Trece pacientes alcanzaron plena autonomía enteral.

En la serie reportada de 54 pacientes (14) se consiguió respuesta terapéutica a la semana 24 de tratamiento en 85 % de ellos, con reducción del volumen semanal en un 51 %, reducción media de 1,5 días de infusión e independencia de la NP en 13 de ellos (24 %). Esta respuesta se asoció significativamente a un aumento en la ingesta oral basal (2.540 vs. 1.875 kcal/día), también fue mejor la respuesta en caso de presencia de colon en continuidad (85 % de los pacientes independizados) y con un menor volumen semanal de NP (738 vs. 1867 mL/día). En una serie de 13 pacientes (25) con un seguimiento medio de 107 semanas, se consiguió respuesta clínica en todos los pacientes con reducción media de NP semanal entre el 82,5 y el 100 %, entre la semana 24 y 144 de tratamiento. En total, 12 de los 13 consiguieron independencia de la NP. En otra serie de 6 pacientes (26) todos consiguieron la independencia, que fue más temprana en 3 de ellos con colon en continuidad y con menor volumen semanal de NP. Según un estudio retrospectivo más reciente sobre 52 pacientes, después de un año con teduglutida respondieron el 68 % con una reducción de más de 20 % de la NP, y el 14 % suspendieron la NP (18).

CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con fallo intestinal por síndrome de intestino corto que son dependientes de soporte parenteral experimentan en su vida diaria gran cantidad de síntomas y comorbilidades como astenia, además de las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral y las derivadas del catéter. Asimismo, sufren restricciones en su movilidad, interrupciones del sueño y de las actividades de la vida diaria, todo ello produce una repercusión negativa en la capacidad para desarrollar su trabajo, en el ocio y en la vida social y familiar, como consecuencia de todo ello manifiestan una disminución en su calidad de vida (27).

Utilizando el cuestionario SBS-QoL (28) durante el ensayo clínico STEPS-3, se analizó el impacto del tratamiento con teduglutida sobre la calidad de vida en los participantes, se comparó la puntuación obtenida en el momento basal con la obtenida en los subgrupos tratados con teduglutida vs. placebo; en el grupo tra-

tado con teduglutida se observó una reducción de -8,6 puntos, lo que indica mejora en la percepción de calidad de vida, en la puntuación del SBS-QoL a la semana 24. El impacto fue mayor en pacientes en el tercer tercil (mayor) de necesidades basales de volumen del soporte parenteral (-27,3, 95 % CI -50,8 a -3,7) y con enfermedad inflamatoria intestinal (-29,6, 95 % CI -46,3 a 12,9) (22).

La reducción de necesidades de NP y de días de infusión semanales, incluso llegando a alcanzar la independencia del soporte intravenoso, es una consecuencia de la mejora funcional del intestino delgado tras el tratamiento con teduglutida (29). Un estudio de cohorte en 52 pacientes indica que después de más de 1 año de tratamiento la disminución en los días NP y la menor manipulación del catéter central podrían reducir el riesgo de complicaciones de la NP y del catéter. Se ha documentado una mejora en los hábitos dietéticos, en la frecuencia y consistencia de las deposiciones, reducción de las interrupciones del sueño de más del 50 %, y mejora de calidad de vida (18). Y es la principal motivación de los pacientes para estar dispuestos a iniciar el tratamiento con teduglutida, la posibilidad de reducir o prescindir del soporte parenteral, en una exploración cualitativa desde el punto de vista de pacientes y familiares con NPD (30).

LIMITACIONES

Las limitaciones de esta revisión son el escaso número de publicaciones sobre el tema, debido a que lleva relativamente poco tiempo en el mercado, a que los estudios en vida real no suelen tener alto número de reportes, a que es un tratamiento de alto coste para una enfermedad rara y a que ha sido incluido en las guías de ESPEN con un grado de evidencia moderada, pero solo para pacientes seleccionados con esta patología rara. El que exista actualmente un registro con más de 1.800 casos en ClinicalTrials.gov NCT01990040 para evaluar el perfil de seguridad a largo del tratamiento con teduglutida en un entorno clínico habitual, hace previsible que tengamos en el futuro más información sobre el tema.

CONCLUSIONES

Después de su introducción en España en 2017, la teduglutida se ha mostrado como tratamiento eficaz a largo plazo para la reducción y/o interrupción de la NP en pacientes con SIC. En este sentido, presenta un beneficio que aumenta de forma progresiva con el tiempo de tratamiento, en la mayoría de casos hasta al menos un año desde el inicio del tratamiento, aunque hay casos de repuesta tardía incluso hasta los 2 años especialmente en casos de colon en continuidad. El estándar de eficacia es una reducción de al menos el 20 % de la NP con respecto al basal previo, lo que se consigue hasta en el 82 % de los pacientes tratados a 2 años, permitiendo así reducir en un porcentaje relevante de pacientes la dependencia de NPD y alcanzar autonomía nutricional. En cuanto a los factores predictores de respuesta

se confirma que la presencia de colon en continuidad es factor predictivo negativo de respuesta recoc, pero un factor predictivo positivo para el destete de NP.

Teduglutida tiene un perfil de seguridad consistente con los datos previos y no se han identificado nuevos problemas de seguridad. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron de origen gastrointestinal, y compatibles con la enfermedad subyacente y las acciones intestinotróficas de teduglutida sobre la enfermedad de base, pero también lo fueron las complicaciones asociadas con la NP y los trastornos electrolíticos. La alta frecuencia de estos efectos adversos hace necesario un programa intensivo de control y seguimiento especialmente en las primeras etapas del tratamiento y posteriormente de vigilancia de otras complicaciones tardías relacionadas con el estoma o con la aparición de neoplasias del área gastrointestinal, aunque la frecuencia de estas últimas es baja. La tasa de abandono de tratamiento por complicaciones es alta en vida real, del 19 %, en ese sentido se debe extremar la vigilancia y en caso de aparición de las mismas, discontinuar temporalmente el tratamiento como indican las guías. En adultos son escasos los datos en mejoría de calidad de vida y en coste-eficacia.

En conclusión, existe una evidencia creciente y ya las guías ESPEN recomiendan con un nivel de evidencia moderado el tratamiento con teduglutide para pacientes seleccionados con síndrome de intestino corto (31), confirmándose en vida real los datos de los ensayos pivotaes sobre eficacia y seguridad de teduglutida, pero son necesarios más estudios que apoyen estos datos, especialmente en cuanto a la identificación de aquellos grupos de pacientes con mayor beneficio terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Burgos Peláez R, Cuerda Compes MC, García-Luna PP, Martínez Faedo C, Mauri Roca S, Moreno Villares JM, et al. Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp* 2016;33(4):400. DOI: 10.20960/nh.400
- Wanden-Berghe C, Oller-Arlandis V, Domingo-Pueyo A. Estudio epidemiológico de la prevalencia del síndrome de intestino corto en España. *Hosp Domic* 2022;6(1):27-36. DOI: 10.22585/hospdomic.v6i1.152
- Seisedos Elcuzar R, Mejías Trueba M, Rodríguez Ramallo H, Pérez Blanco JL, Pereira Cunill JL, García Luna PP. Evolución de los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria: una revisión sistemática de los estudios disponibles. *Nutr Hosp* 2020;34(3):599-608. DOI: 10.20960/nh.02889
- Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143(6):1473-81. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007
- Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7(2). DOI: 10.1038/ctg.2015.69
- Seidner DL, Fujioka K, Boullata JL, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract* 2018;33(4):520-7. DOI: 10.1002/ncp.10092
- Bioletto F, D'Eusebio C, Merlo FD, Aimasso U, Ossola M, Pellegrini M, et al. Efficacy of Teduglutide for Parenteral Support Reduction in Patients with Short Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022;14(4):796. DOI: 10.3390/nu14040796
- Raghu VK, Binion DG, Smith KJ. Cost-effectiveness of teduglutide in adult patients with short bowel syndrome: Markov modeling using tradition-
- al cost-effectiveness criteria. *Am J Clin Nutr* 2020;111(1):141-8. DOI: 10.1093/ajcn/nqz269
- National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document – teduglutide for treating short bowel syndrome March 2022, Internet. (Acceso abril 2023). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta804/documents/129>
- Alfaro Martínez JJ, Álvarez de Frutos V, Cánovas Gaillemín B, Encinas Barrios C, Fraga Fuentes MD, García Manzanares A, et al. Documento de Consenso: Teduglutida en el tratamiento del síndrome de intestino corto. Octubre de 2018. Grupo de trabajo SESCOAM para documento de consenso de Teduglutida, Internet (Acceso abril 2023). Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/5_documento_de_consenso_sescam_teduglutida_2018.pdf
- Pape UF, Iyer KR, Jeppesen PB, Kunecki M, Pironi L, Schneider SM, et al. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820905766. DOI: 10.1177/1756284820905766
- Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr* 2019;38(4):1745-55. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.030
- Schoeler M, Klag T, Wendler J, Bernhard S, Adolph M, Kirschniak A, et al. GLP-2 analog teduglutide significantly reduces need for parenteral nutrition and stool frequency in a real-life setting. *Ther Adv Gastroenterol [Internet]*. 2018;11:1756284818793343. DOI: 10.1177/1756284818793343
- Joly F, Seguy D, Nuzzo A, Chambrier C, Beau P, Poullenet F, et al. Six-month outcomes of teduglutide treatment in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure: A real-world French observational cohort study. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2020;39(9):2856-62. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.019
- Puello F, Wall E, Herlitz J, Lozano ES, Semrad C, Micic D. Long-Term Outcomes With Teduglutide From a Single Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(2):318-22.
- Solar H, Doeyo M, Ortega M, De Barrio S, Olano E, Moreira E, et al. Post-surgical Intestinal Rehabilitation Using Semisynthetic Glucagon-Like Peptide-2 Analogue (sGLP-2) at a Referral Center: Can Patients Achieve Parenteral Nutrition and sGLP-2 Independency? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(5):1072-82. DOI: 10.1002/jpen.1983
- Loutfy A, Kurin M, Shah R, Davitkov P. Characterization of American teduglutide consumers from 2015 to 2020: A large database study. *J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:646-51. DOI: 10.1002/jpen.2221
- Greif S, Maasberg S, Wehkamp J, Fusco S, Zopf Y, Herrmann HJ, et al. Long-term results of teduglutide treatment for chronic intestinal failure - Insights from a national, multi-centric patient home-care service program. *Clin Nutr ESPEN* 2022;51:222-30. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.08.027
- Hill S, Carter BA, Cohran V, Horslen S, Kaufman SS, Kocoshis SA, et al. Safety Findings in Pediatric Patients During Long-Term Treatment With Teduglutide for Short-Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: Pooled Analysis of 4 Clinical Studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(7):1456-65. DOI: 10.1002/jpen.2061
- Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, García Romero R, Irastorza Terradillos I, Nuñez Ramos R, et al. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: First Real-life Data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(6):734-9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002899
- Chen K, Mu F, Xie J, Kelkar SS, Olivier C, Signorovitch J, et al. Impact of Teduglutide on Quality of Life Among Patients With Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(1):119-28. DOI: 10.1002/jpen.1588
- Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide—analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2013;32(5):713-21. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.016
- Martin A, Boehm V, Zappa M, Billiauws L, Bonvalet F, Nuzzo A, et al. Imaging as predictor of clinical response to teduglutide in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure. *Am J Clin Nutr* 2021;113(5):1343-50. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa412
- Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, Li B, Youssef NN, Schneider SM. Patients With Short Bowel on Narcotics During 2 Randomized Trials Have Abdominal Complaints Independent of Teduglutide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(8):1419-22. DOI: 10.1177/0148607116663481
- Harpain F, Schlager L, Hütterer E, Dawoud C, Kirchnaw S, Stift J, et al. Teduglutide in short bowel syndrome patients: A way back to normal life? *J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:300-9. DOI: 10.1002/jpen.2272

26. Ukleja A, To C, Álvarez A, Lara LF. Long-Term Therapy With Teduglutide in perenteral Support-Dependent Patients With Short Bowel Syndrome: A Case Series. *J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:821-5. DOI: 10.1002/jpen.1149
27. Jeppesen PB, Shahraz S, Hopkins T, Worsfold A, Genestin E. Impact of intestinal failure and parenteral support on adult patients with short-bowel syndrome: A multinational, noninterventional, cross-sectional survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(7):1650-9. DOI: 10.1002/jpen.2372
28. Berghöfer P, Fragkos KC, Baxter JP, Forbes A, Joly F, Heinze H, et al. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL) scale. *Clin Nutr* 2013;32:789-96.
29. Pironi L. Translation of Evidence Into Practice With Teduglutide in the Management of Adults With Intestinal Failure due to Short-Bowel Syndrome: A Review of Recent Literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(6):968-78. DOI: 10.1002/jpen.1757
30. Sowerbutts AM, Burden S, Griffiths J, Abraham A, Farrer K, Leahy G, et al. Glucagon-like peptide 2 analogues in the treatment of intestinal failure: A qualitative exploration of the views of patients and their families in decision making. *Clin Nutr ESPEN* 2021;44:263-69. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.06.005
31. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021;40(9):5196-220. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.07.002