



Revisión

Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto

Teduglutide: a review of its use in short bowel syndrome

Rosa Burgos Peláez¹, M.^a Cristina Cuerda Compes², Pedro P. García-Luna³, Ceferino Martínez Faedo⁴, Sílvia Mauri Roca⁵, José Manuel Moreno Villares⁶, M. Nuria Virgili Casas⁷ y Carmina Wanden-Berghe⁸

¹Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³U. Nutrición (UGEN). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Unidad de Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. ⁵Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona. ⁶Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁷Unidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁸Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital General Universitario de Alicante. ISABIAL-FISABIO. Alicante

Resumen

Introducción: la nutrición parenteral (NP) a largo plazo puede asociarse a complicaciones graves, con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes con síndrome de intestino corto (SIC). La teduglutida, un análogo del péptido-2 similar al glucagón, pertenece a una nueva familia terapéutica y representa el primer abordaje no sintomático del SIC.

Objetivos: revisar los datos preclínicos y clínicos en cuanto a eficacia y seguridad de la teduglutida.

Resultados: la aprobación de la teduglutida se basó en los resultados de un estudio en fase III de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo (STEPS). Pacientes con fallo intestinal por SIC dependientes de NP ≥ 3 veces/semana durante ≥ 12 meses recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida (n = 43) o placebo (n = 43) 1 vez/día. En la semana 24 hubo significativamente más respondedores en el grupo de la teduglutida que en el de placebo (63 vs. 30%; p = 0,002). La reducción absoluta media del volumen de NP frente al valor basal en la semana 24 fue significativamente mayor con la teduglutida (4,4 vs. 2,3 l/semana; p < 0,001). La necesidad de NP se redujo ≥ 1 día en la semana 24 en el 54% de pacientes tratados con teduglutida vs. 23% con placebo. Del total de pacientes que recibieron teduglutida en los ensayos en fase III (n = 134), el 12% consiguió una autonomía completa de la NP. Por lo general, la administración subcutánea de teduglutida se toleró bien.

Conclusiones: se ha demostrado que teduglutida recupera la absorción intestinal y reduce significativamente la dependencia de la NP, consiguiendo incluso la independencia en algunos pacientes.

Palabras clave:

Fallo intestinal.
Teduglutida.
Síndrome de intestino corto. GLP-2.
Nutrición parenteral.

Abstract

Introduction: Long-term Parenteral Support (PS) can be associated with serious complications, with a significant deterioration in the quality of life of patients with short bowel syndrome (SBS). Teduglutide is a recombinant analogue of glucagon-like peptide-2; it belongs to a novel therapeutic family and represents the first non-symptomatic approach against SBS.

Objectives: To review the non-clinical and clinical data on efficacy and safety of teduglutide.

Results: Teduglutide approval was based on results from a pivotal Phase III, 24-week, double-blind, placebo-controlled study (STEPS). SBS patients dependent on PS ≥ 3 times/week for ≥ 12 months received 0.05 mg/kg teduglutide (n = 43) or placebo (n = 43) 1 time/day. At week 24 there were significantly more responders in the teduglutide group vs. placebo (63 vs. 30%; p = 0.002). The overall mean reduction vs. PS baseline volume at week 24 was significantly higher with teduglutide vs. placebo (4.4 vs. 2.3 l/week, p < 0.001). At week 24 the need for PS was reduced in at least 1 day in 54% of patients treated with teduglutide vs. 23% with placebo. Of the total of patients who received teduglutide in phase III trials (n = 134), 12% achieved complete autonomy from PS. Subcutaneous teduglutide was generally well tolerated.

Conclusions: Teduglutide has been shown to enhance intestinal absorptive capacity and significantly reduce PS dependency, even achieving independency in some patients.

Key words:

Intestinal failure.
Teduglutide. Short-bowel syndrome.
GLP-2. Parenteral nutrition.

Recibido: 24/02/2016
Aceptado: 09/03/2016

Burgos Peláez R, Cuerda Compes MC, García-Luna PP, Martínez Faedo C, Mauri Roca S, Moreno Villares JM, Virgili Casas MN, Wanden-Berghe C. Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto. Nutr Hosp 2016;33:969-977

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.400>

Correspondencia:

Rosa Burgos Peláez. Unidad de Soporte Nutricional.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
e-mail: rburgos@vhebron.net

INTRODUCCIÓN

El fracaso intestinal es una entidad compleja que se define como una disminución de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o de agua y electrolitos, de manera que se precise su administración intravenosa para mantener la salud o el crecimiento (1). Puede tener distintas fisiopatologías, siendo la más frecuente el síndrome de intestino corto (SIC), que se produce como resultado de la pérdida física de segmentos de intestino por resecciones quirúrgicas extensas debido a isquemia, traumatismo o tumores, o por alteraciones congénitas (2,3). El intestino delgado en adultos tiene una longitud variable, entre 275-850 cm, dependiendo de si la medición proviene de autopsias o se realiza durante la cirugía. El SIC, causa más frecuente de fallo intestinal (4), aparece cuando el intestino delgado remanente es inferior a 200 cm (1-3).

En los dos años posteriores a la resección intestinal tiene lugar un proceso de adaptación intestinal, durante el cual se trata de restablecer la absorción intestinal para compensar la pérdida de superficie absorptiva (2,5). Durante este proceso de adaptación se produce un aumento de la superficie absorptiva (adaptación estructural) junto a un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal (adaptación funcional). En cualquier caso, la clínica asociada al SIC varía en función de la longitud y de la zona de intestino afectada, la presencia de enfermedad intestinal subyacente, la presencia o ausencia de colon y de válvula ileocecal, y la naturaleza de la enfermedad de base (6).

Aunque los síntomas varían entre pacientes, el SIC se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, alteraciones electrolíticas, deshidratación, desnutrición y pérdida de peso (2,3). La diarrea y la pérdida de abundante líquido por estomas son los síntomas más comunes y debilitantes. Pueden aparecer además manifestaciones extraintestinales tales como nefrolitiasis o enfermedad hepática y enfermedad metabólica ósea causadas por la malabsorción y el sobrecrecimiento bacteriano. Todo ello empeora la calidad de vida de los pacientes, que experimentan un deterioro de su estado de salud y padecen de estrés, bajas laborales y frecuentes visitas médicas u hospitalizaciones (7). El SIC se asocia además a una disminución de la supervivencia. Así, en adultos con SIC de origen no oncológico se han notificado estimaciones de supervivencia global del 94%, 70% y 52% a 1, 5 y 10 años, respectivamente (8).

MANEJO ACTUAL DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Epidemiología

El SIC presenta una morbilidad y mortalidad significativas, con unos costes anuales estimados de 150.000 dólares/paciente (7). Su incidencia y prevalencia exactas se desconocen debido a la falta de bases de datos fiables (2,9). Aproximadamente el 50% de los pacientes con SIC presentan fallo intestinal y dependen de

tratamiento con nutrición parenteral (NP) y/o fluidoterapia para mantener un adecuado estado de nutrición e hidratación.

Según un registro estadounidense de 1992, aproximadamente 40.000 adultos estaban recibiendo NP o fluidoterapia a largo plazo, de los que unos 10.000 estaban diagnosticados de SIC (10). En Europa, considerando que los pacientes con SIC constituyen el 35% de la población tratada con NP o fluidoterapia (11), se calcula que el SIC podría tener una prevalencia de 1,4 pacientes/millón habitantes (12).

La incidencia de NP y del SIC difiere entre los países europeos. En un análisis retrospectivo realizado en 1997 (n = 494), la prevalencia de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) varió entre 12,7 pacientes/millón habitantes en Dinamarca y 0,65 en España. Este mismo estudio determinó como principal etiología de la NP el cáncer (39%), la enfermedad de Crohn (19%), las enfermedades vasculares (15%), la enteritis por radiación (7%) y el sida (2%) (11).

En cuanto a los datos del SIC, de los 688 pacientes adultos tratados con NP/fluidoterapia a largo plazo estudiados por Pironi y cols., este estaba presente en aproximadamente un 75% de ellos (13). Las causas principales fueron la isquemia mesentérica (27%), la enfermedad de Crohn (23%) y la enteritis por radiación (11%). En cambio, en un reciente estudio que incluye a 268 pacientes con SIC se han descrito como etiologías principales el infarto mesentérico (43%), la enteritis por radiación (23%), las complicaciones quirúrgicas (12%), la enfermedad de Crohn (6%) y los tumores de tejidos blandos (6%) (8).

En España, algunos autores han establecido una prevalencia de la NPD de 5,06/millón habitantes (14). Según los datos del registro de NPD del grupo NADYA-SENPE, en 2013 se registraron 197 pacientes, lo cual representa una tasa de 4,22 pacientes/millón habitantes/año. La edad media fue de 53 años (rango 40-64) en los pacientes mayores de 14 años (n = 189), y de 7 meses en los niños (rango 6-35,5). En cuanto a la causa, la más frecuente en adultos fue la neoplasia (30,7%) seguida de otras patologías (20,1%) y de la isquemia mesentérica (12,7%). En el 35,4% de los casos el motivo de indicación fue el SIC, seguido de la obstrucción intestinal (25,9%) (15).

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El principal objetivo del tratamiento de los pacientes con SIC es la rehabilitación intestinal, es decir, potenciar al máximo la capacidad absorptiva y digestiva del tracto gastrointestinal remanente (16). El tratamiento incluye diferentes abordajes: farmacológico (agentes antidiarreicos, antiseoretos, suplementos orales o intravenosos de vitaminas, minerales y fluidos), nutricional (adecuación o modificaciones de la dieta oral, nutrición enteral o parenteral), o quirúrgico (técnicas de elongación intestinal o trasplante intestinal) (4,16).

La nutrición por vía digestiva estimula la adaptación intestinal y es clave en su rehabilitación (16). Por lo general, la adaptación intestinal, la hiperfagia compensatoria y distintas modificaciones dietéticas hacen que los pacientes consigan autonomía nutricional

en el 50-70% de los casos. Sin embargo, aquellos pacientes con una resección intestinal masiva, enfermedad de base activa, colon ausente, estoma de alto débito, mala rehabilitación intestinal o diversas comorbilidades pueden requerir NP a largo plazo o indefinida. Por último, la reconstrucción quirúrgica y el trasplante intestinal se llevan a cabo en un grupo seleccionado de pacientes; la primera es factible en muchos centros, mientras que el trasplante solo está disponible en centros de referencia (17).

La NP/fluidoterapia proporciona la nutrición, los líquidos y electrolitos necesarios para mantener un estado de salud y peso corporal adecuados (18,19). Las estrategias terapéuticas se adaptan individualmente ajustando la dosis de medicación y la frecuencia, el volumen y la composición de la NP. Los líquidos y electrolitos intravenosos evitan la deshidratación grave, la hipotensión y los desequilibrios electrolíticos. Aunque algunos pacientes pueden disminuir gradualmente la dependencia y abandonar la NP, otros deberán recibirla a largo plazo (19,20). Se ha descrito una probabilidad de fallo intestinal permanente del 95% tras 2 años de dependencia de la NP/fluidoterapia (21,22). Por tanto, el objetivo es reducir la dependencia de los líquidos y nutrientes intravenosos a largo plazo y, cuando sea posible, suprimirlos (23).

Por otro lado, el empleo a largo plazo de NP puede asociarse a complicaciones relativas al catéter (infecciones, trombosis, oclusión), complicaciones metabólicas (enfermedad hepática, enfermedad ósea metabólica, insuficiencia renal), y deterioro de la calidad de vida (16,17,24). En pacientes que reciben NPD se ha notificado una incidencia de 3,6 complicaciones/1.000 días-catéter (25). En un metaanálisis de 39 estudios bien diseñados realizados en 14 países, la incidencia de bacteriemia asociada al catéter fue de 0,38-4,58 episodios/1.000 días-catéter (mediana 1,31) (26). En cuanto a la trombosis asociada al catéter, se ha descrito una incidencia en adultos y niños de 0,07 episodios/año-catéter (27). El riesgo de fallecimiento asociado a la NPD aumenta con la duración de esta (28).

Los pacientes que reciben cualquier tipo de soporte nutricional, especialmente aquellos que reciben NP o fluidoterapia durante un largo periodo de tiempo, requieren una monitorización especial que ayude a optimizar los fluidos y la nutrición administrados. Esta monitorización comprende medidas de seguimiento relativas a la dieta, la hidratación, el peso corporal, las pérdidas a través del estoma o de las heces, el perfil sanguíneo y urinario, así como al estado funcional (16).

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Hasta hace poco, la farmacoterapia disponible para tratar el SIC tenía como función controlar los síntomas y ser un tratamiento de apoyo. Entre los fármacos incluidos están los antidiarreicos para enlentecer el tránsito intestinal y evitar la pérdida excesiva de líquidos; los antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones para tratar la hipergastrinemia; enzimas pancreáticas si existe esteatorrea; y antibióticos, prebióticos y probióticos para combatir el sobrecrecimiento bacteriano (9,16,29).

Los tratamientos antidiarreicos más comunes son loperamida, difenoxilato con atropina y opioides (16). La somatostatina y su análogo octreótida se han empleado para reducir las pérdidas en estomas de alto débito mediante la inhibición de las secreciones gástricas, pancreáticas e intestinales (30). Sin embargo, el uso de somatostatina podría limitar el proceso de adaptación y asociarse a coleditiasis (30,31).

Asimismo, se han utilizado factores de crecimiento y otras hormonas tróficas para mejorar la adaptación intestinal (32). La hormona de crecimiento humana recombinante fue el primer medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) con indicación específica en SIC combinado con glutamina y optimización/modificaciones de la dieta. No obstante, su empleo se ha visto limitado por problemas de eficacia y porque su uso solo estaba aprobado a corto plazo (33,34); además, no está aprobado en Europa para esta indicación. En consecuencia, no ha existido un tratamiento trófico a largo plazo específico frente al SIC hasta la aprobación de teduglutida en 2012 (6,7,35).

TEDUGLUTIDA

La teduglutida es un nuevo principio activo, análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante a partir de *E. coli*. Pertenece al grupo farmacoterapéutico "otros productos para el aparato digestivo y metabolismo" (código ATC A16AX08) (36).

La teduglutida está indicada para el tratamiento del SIC en adultos mayores de 18 años que se encuentren estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía. Se trata del primer tratamiento aprobado a largo plazo para adultos con SIC tanto en EE. UU. como en Europa; tiene la categoría de medicamento huérfano. En España se encuentra registrado y autorizado para uso compasivo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El GLP-2 es un péptido secretado por las células L intestinales localizadas en el íleon. Identificado por Drucker en 1996 (37), aumenta el flujo sanguíneo portal e intestinal, inhibe la secreción ácida del estómago y reduce la motilidad intestinal (38). Al igual que el GLP-2, la teduglutida tiene una longitud de 33 aminoácidos, aunque con una sustitución de un residuo de alanina por uno de glicina en la segunda posición del extremo N-terminal. La variación de un solo aminoácido con respecto al GLP-2 natural aumenta la resistencia a la degradación *in vivo* por la dipeptidil peptidasa IV, lo cual prolonga sustancialmente su semivida de unos 7 minutos hasta 3 horas (36,39-41).

En varios estudios preclínicos se ha observado que teduglutida preserva la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y de la profundidad de las criptas (36,42-44). Teduglutida se une a los receptores GLP-2 presentes en subpoblaciones intestinales de células enteroendo-

crinas, miofibroblastos subepiteliales y neuronas entéricas del plexo submucoso y mientérico (38). La activación de estos receptores provoca la liberación local de numerosos mediadores, incluido el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, el óxido nítrico y el factor de crecimiento de queratinocitos (38).

La teduglutida presenta una elevada biodisponibilidad cuando se administra por vía subcutánea (s.c.). Se elimina por vía renal (7) y su semivida es de aproximadamente 2 horas. Tras administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de la teduglutida es de unos 127 ml/h/kg, lo cual equivale a su velocidad de filtración glomerular (36).

La velocidad y el grado de absorción de la teduglutida son proporcionales a la dosis, tanto en dosis única como en dosis repetidas de hasta 20 mg por vía s.c. No se observa acumulación de teduglutida tras la administración de dosis repetidas en voluntarios sanos (36,40).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Según los estudios en fase III realizados, la dosis recomendada en adultos es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional. Debido a la heterogeneidad de la población con SIC, en algunos pacientes la dosis diaria deberá disminuirse de forma monitorizada con el fin de optimizar la tolerancia (36).

La teduglutida se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable por vía s.c. Una vez reconstituido, cada vial contiene 5 mg en 0,5 ml de disolución (concentración de 10 mg/ml); debe administrarse por inyección 1 vez/día alternando los cuatro cuadrantes del abdomen. También se puede administrar en el muslo (36).

Teduglutida no debe administrarse a pacientes con neoplasia maligna posible o activa, ni a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar, en los últimos 5 años (36).

EFICACIA

Los objetivos de eficacia alcanzados con teduglutida vs. placebo en los principales ensayos clínicos se resumen en la tabla I. En estos estudios el objetivo de respuesta consistió en disminuir en al menos un 20% el volumen de NP. Si un paciente recibiera NP durante 5 días a la semana, esto equivaldría a reducir en un día el número de infusiones semanales.

La aprobación de teduglutida se basó en los resultados de un estudio en fase III de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo (STEPS) (45). Pacientes con fallo intestinal por SIC dependientes de NP al menos 3 veces/semana durante ≥ 12 meses recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida (n = 43) o placebo (n = 43) 1 vez/día durante 24 semanas. Los pacientes habían superado un periodo de optimización y posterior estabilización para establecer con precisión los valores basales de necesidades de líquidos

(ingesta oral y NP) y la producción de orina (1-2 l/día), así como para asegurar una hidratación adecuada (45). El criterio de valoración principal fue la tasa de respondedores, definida como la proporción de pacientes que consiguieron una reducción $\geq 20\%$ en el volumen de NP en la semana 20 frente al valor basal y que mantuvieron dicha respuesta en la semana 24 (45). El volumen de NP se redujo en un 10-30% cuando el volumen de orina de 48 horas superó en $\geq 10\%$ al de la visita previa.

El volumen de NP se redujo con teduglutida (45) (Fig. 1, Tabla I) y dicha mejoría se mantuvo a largo plazo (46-48). En la semana 24 hubo significativamente más respondedores en el grupo de teduglutida que en el de placebo (63 vs. 30%; p = 0,002) (45). La reducción absoluta media frente al valor basal del volumen de NP en la semana 24 fue significativamente mayor con teduglutida frente a placebo (4,4 vs. 2,3 l/semana; p < 0,001); los valores basales de NP fueron de 12,9 y 13,2 l/semana, respectivamente. El incremento en la absorción se observó desde las primeras semanas de tratamiento con teduglutida. La diferencia entre grupos en el descenso absoluto del volumen de NP frente al valor basal favoreció a teduglutida desde la semana 4, y fue estadísticamente significativa desde la semana 8 (p = 0,011) hasta la 24. La necesidad semanal de NP se redujo en al menos 1 día en la semana 24 en el 53,8% de los pacientes en el grupo de teduglutida frente al 23% en el grupo placebo (Fig. 2).

En la extensión abierta del estudio STEPS (STEPS-2), todos los pacientes continuaron el tratamiento con teduglutida (o fueron cambiados a él). Se incluyó a algunos pacientes que habían completado las fases de optimización de fluidos y estabilización del estudio STEPS pero que no habían recibido el tratamiento aleatorizado (46,47,49,50). Durante los 2 años adicionales de

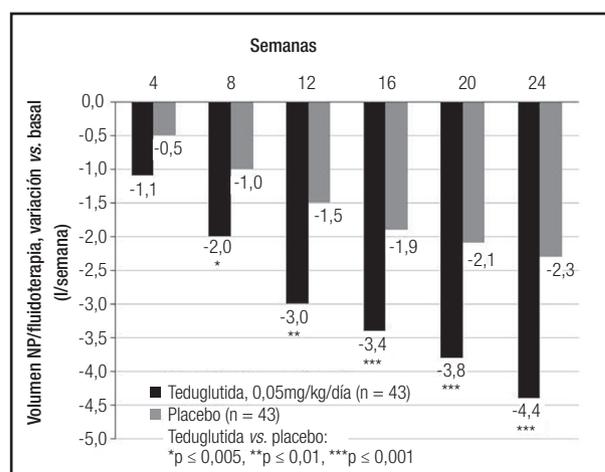


Figura 1.

Reducción media absoluta del volumen de nutrición parenteral/fluidoterapia con teduglutida (45) (reproducida de *Gastroenterology*, 143; *Palle B. Jeppesen, Marek Pertkiewicz, Bernard Messing, Kishore Iyer, Douglas L. Seidner, Stephen J.D. O'keefe, Alastair Forbes, Hartmut Heinze, Bo Joelsson; Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure*; páginas 1473-81, Copyright (2012), con permiso de Elsevier).

Tabla I. Resultados de eficacia obtenidos con teduglutida vs. placebo en los principales ensayos clínicos

Parámetro	Jeppesen 2011 (53)	STEPS (45)	STEPS-2 (46,47,49,50)	STEPS-3 (51)
Sujetos (n)	83	86	88	13
Duración	24 semanas	24 semanas	2 años	1 año
Dosis de teduglutida	0,05 mg/kg/día 0,10 mg/kg/día	0,05 mg/kg/día	0,05 mg/kg/día	0,05 mg/kg/día
Resultado principal	<i>Reducción ≥ 20% en el volumen semanal de NP:</i> 46% de los pacientes (16/35) en el grupo que recibió 0,05 mg/kg/día vs. 6% en el grupo placebo (1/16) (p = 0,005) y 25% (8/32) en el grupo que recibió 0,10 mg/kg/día vs. 6% en el grupo placebo (1/16) (p = 0,17)	<i>Reducción ≥ 20% en el volumen semanal de NP:</i> 63% de los pacientes (27/43) en el grupo de teduglutida vs. 30% (13/43) en el grupo que recibió placebo (p = 0,002)	<i>Reducción ≥ 20% en el volumen semanal de NP:</i> 93% de los pacientes (28/30) en el grupo TED/TED, 55% (16/29) en el grupo placebo/TED y 67% (4/6) en el grupo no tratamiento/TED	<i>Reducción del volumen de infusión medio de NP:</i> 9,8 (50%), 3,3 (35%) y 5,2 (73%) l/semana en los grupos TED/TED, placebo/TED y no tratamiento/TED, respectivamente
Resultados secundarios	Aumento en la masa magra corporal, contenido mineral óseo total, altura de las vellosidades intestinales y niveles de citrulina plasmática en ambos grupos de dosis vs. placebo	<i>Reducción del volumen de infusión medio de NP:</i> 4,4 ± 3,8 l/semana (32% ± 19%) en el grupo que recibió teduglutida vs. 2,3 ± 2,7 l/semana (21% ± 25%) en el grupo que recibió placebo (p ≤ 0,001) <i>Porcentaje de pacientes con reducción ≥ 1 día en el volumen semanal de NP:</i> 54% (21/39) en el grupo que recibió teduglutida vs. 23% (9/39) en el grupo placebo (p = 0,005)	<i>Reducción del volumen de infusión medio de NP:</i> 7,6 (66%), 3,1 (28%) y 4,0 (39%) l/semana vs. basal en los grupos TED/TED, placebo/TED y no tratamiento/TED, respectivamente. <i>Porcentaje de pacientes con reducción ≥ 1 día en el número de bolsas de NP:</i> 16,6% (1/6), 24,1% (7/29) y 10% (3/30) l/semana vs. basal en los grupos TED/TED, placebo/TED y no tratamiento/TED, respectivamente. <i>-Porcentaje de pacientes con reducción ≥ 3 días en el número de bolsas de NP:</i> 33,3% (2/6), 17,2% (5/29) y 6% (18/30) l/semana vs. basal en los grupos TED/TED, placebo/TED y no tratamiento/TED, respectivamente <i>-Independencia de NP:</i> 10 pacientes en el grupo TED/TED (30 meses de exposición a teduglutida), 2 en el grupo placebo/TED (24 meses de exposición a teduglutida) y 1 en el grupo no tratamiento/TED (24 meses de exposición a teduglutida)	<i>Descenso en la media de infusiones de NP semanales:</i> 3,0, 1,7 y 2,8 días/semana vs. basal en los grupos TED/TED, placebo/TED y no tratamiento/TED, respectivamente <i>Independencia de NP:</i> 2 pacientes tras 126 y 130 semanas de tratamiento con teduglutida. Otros 2 pacientes que habían conseguido independencia de la NP en el estudio STEPS-2 mantuvieron autonomía digestiva y continuaron el tratamiento con teduglutida en el STEPS-3

Adaptada de Vippera (7). NP: nutrición parenteral; No tratamiento/TED: pacientes no aleatorizados en el estudio STEPS tratados con teduglutida; TED/TED: pacientes aleatorizados a recibir teduglutida en el estudio STEPS que volvieron a recibirla; placebo/TED: pacientes aleatorizados a recibir placebo en el estudio STEPS que fueron tratados con teduglutida.

tratamiento en el estudio STEPS-2 (n = 88), la mayoría de los pacientes alcanzaron o mantuvieron respuestas importantes con la teduglutida. Entre aquellos que recibieron teduglutida durante más tiempo (hasta 30 meses), incluido el estudio controlado con placebo y la extensión (n = 30 pacientes), el volumen de NP se redujo en un 20-100% en el 93% de los pacientes, con una reducción media de 7,6 l/semana (66%) vs. basal (46,47,49,50). La necesidad de NP se redujo en al menos 1 día/semana en 11 pacientes y 10 alcanzaron una independencia completa (Tabla I).

El estudio STEPS-3 (51) fue una extensión abierta de un año en el que 13 pacientes que completaron los estudios STEPS o

STEPS-2 recibieron 0,05 mg/kg/d de teduglutida y mantuvieron los resultados de eficacia a largo plazo (Tabla I).

Del total de pacientes que recibieron teduglutida en los ensayos en fase III (n = 134), 16 (12%) consiguieron una autonomía completa de la NP (46,47,52). Trece de los pacientes con SIC que lograron la independencia del NP/fluidoterapia participaron en el estudio STEPS-2 y representan el 15% (13/88) de la población por intención de tratar y el 20% de la población por protocolo (13/65), respectivamente (49). Esta independencia se alcanzó tras un intervalo de 12-130 semanas de tratamiento con teduglutida, lo cual sugiere que el beneficio podría ser mayor con el tratamiento a largo plazo.

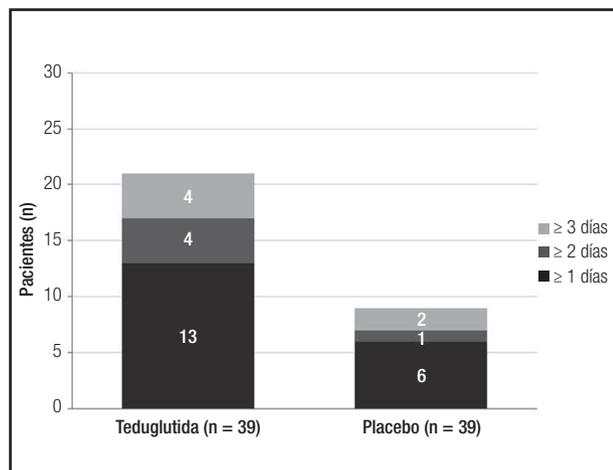


Figura 2. Pacientes con reducción semanal ≥ 1 día de la nutrición parenteral o fluidoterapia en la semana 24 del estudio STEPS (45) ($p = 0,005$ teduglutida vs. placebo).

SEGURIDAD

Por lo general, la administración s.c. de teduglutida 0,05 mg/kg/día se toleró bien en los ensayos clínicos, incluidos periodos de tratamiento de hasta 30 meses (45-47,49,53,54). Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, incluido dolor abdominal, náuseas, distensión abdominal y modificaciones del estoma (Fig. 3).

En el ensayo STEPS de 24 semanas se observaron efectos adversos en el 83% de los pacientes (35/42) en el grupo de teduglutida, frente al 79% (34/43) de los que recibieron placebo (45), siendo graves en el 36% frente al 28%, respectivamente. Dos de ellos se consideraron relacionados con teduglutida, un caso de colecistitis aguda y otro de estenosis del intestino delgado; aunque ambos se resolvieron. El tratamiento se interrumpió debido a efectos adversos en el 5% y el 7% de los pacientes que recibieron teduglutida y placebo, respectivamente (45).

Tal y como ocurre con los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de teduglutida desencadene la síntesis de anticuerpos. En estudios de fase III en pacientes que recibieron teduglutida durante un máximo de un año, el 30% desarrolló anticuerpos frente a teduglutida y el 40% frente a proteínas de *E. coli*. La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente relevantes, ni a una menor eficacia o cambios en la farmacocinética de teduglutida (36).

En el ensayo STEPS y en su extensión a largo plazo, un 52% de los pacientes experimentaron efectos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento (46,47). Los más frecuentes durante los 30 meses de tratamiento fueron dolor abdominal (34%), sepsis asociada al catéter (28%) y pérdida de peso (25%). Un 11% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con él. Ocurrieron 3 fallecimientos, de los que uno, debido a un adenocarcinoma metastásico de origen

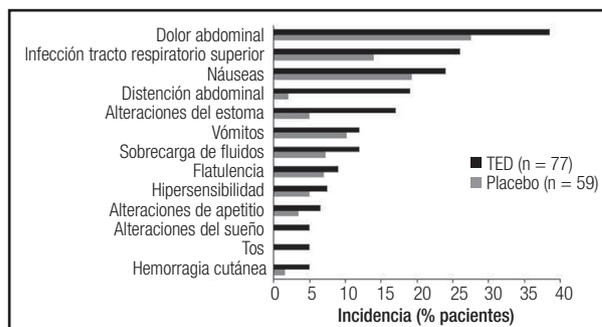


Figura 3. Tolerabilidad de la teduglutida s.c. 0,05 mg/kg/día. Efectos secundarios presentes en $\geq 5\%$ de los pacientes y más frecuentes que placebo en dos ensayos clínicos de 24 semanas (45,52).
Reproducida de *Clinical Drug Investigation, Teduglutide: A Guide to Its Use in Short Bowel Syndrome*, 35(5), 2015, 335-40, Kate McKeage, con permiso de Springer.

primario desconocido, se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento (46,47). De ahí las recomendaciones recogidas en ficha técnica de no administrar teduglutida a pacientes con antecedentes o presencia de neoplasia maligna.

PERFIL DEL PACIENTE SUSCEPTIBLE DE SER TRATADO CON TEDUGLUTIDA

Los pacientes incluidos en el mayor ensayo completado con teduglutida habían dependido de NP/fluidoterapia (≥ 3 veces/semana) durante al menos 12 meses seguidos y tenían un índice de masa corporal > 15 kg/m² (2,45). No obstante, dado que los criterios de selección de pacientes en ensayos clínicos no siempre se aplican a los candidatos reales, se necesita cierta orientación clínica para establecer la idoneidad del paciente que puede ser tratado con teduglutida.

Entre las consideraciones sobre el paciente idóneo para ser tratado con teduglutida (Tabla II) se encuentran: a) que sea clínicamente estable, con enfermedad no obstructiva y no maligna; b) que tenga necesidad persistente de NP/fluidoterapia a pesar del tratamiento optimizado (incluidas modificaciones dietéticas e intervenciones farmacológicas); c) que esté optimizado nutricional e hidroelectrolíticamente; d) que desee reducir o interrumpir la NP/fluidoterapia; y e) que esté dispuesto a administrarse diariamente la medicación por vía s.c. (16,45).

No se han identificado características del paciente que permitan anticipar la respuesta a la teduglutida; sus beneficios se han observado en pacientes con diferencias en cuanto a rasgos de la enfermedad y anatomía del intestino remanente (46,47). Así, el tratamiento con teduglutida fue beneficioso con independencia de la longitud del intestino remanente y de la continuidad o no del colon, según un reciente subanálisis de datos a las 24 semanas del estudio STEP (n = 40) (48). Del mismo modo, no se han hallado factores predictivos de respuesta que identifiquen a

Tabla II. Recomendaciones clínicas para el manejo de pacientes en tratamiento con teduglutida (16)

Periodo inicial	Fase de mantenimiento	Nutrientes y líquidos	Requisitos de NP/fluidoterapia	Datos adicionales
Establecimiento de una sólida red de comunicación entre el prescriptor de teduglutida, el de la NP/fluidoterapia y la casa comercial de la infusión a domicilio	Monitorización continua del peso corporal y de la excreción urinaria	Parámetros a considerar en la decisión de reducir la NP/fluidoterapia: Aumento gradual de peso con contenido calórico estable de la NP/fluidoterapia Aumento de la excreción urinaria a pesar de volúmenes estables de NP/fluidoterapia Consecución del peso corporal deseado que permita una función óptima Electrolitos Necesidad de micronutrientes	Cualquier intento de reducir la NP/fluidoterapia deberá basarse en el volumen semanal y en la excreción urinaria total	Debe aconsejarse a los pacientes que comuniquen cualquier cambio durante el proceso de reducción de la NP/fluidoterapia
Control del peso corporal	Consulta cada 4 semanas		Se considerará lo que prefiere el paciente: Reducción del volumen diario Reducción en la frecuencia de infusión	Se facilitará información clara sobre: Variaciones en el volumen de NP/fluidoterapia Reducción en el número de calorías Composición de electrolitos
Monitorización de la excreción urinaria	Exploración clínica en la consulta o durante la visita de la enfermera a domicilio en caso de: dificultad para respirar, signos de sobrecarga de fluidos		Se ajustarán los componentes de la NP/fluidoterapia	Las consultas podrán espaciarse una vez se establezca la NP/fluidoterapia
Obtención de analíticas semanales	Consulta telefónica en caso de: modificación del peso, aumento en la excreción fecal y/o en la salida por el estoma		Se añadirán vitaminas y micronutrientes orales cuando se reduzcan los días de NP/fluidoterapia	
Reajuste de dosis en caso de medicación concomitante			Si la NP/fluidoterapia es < 3 días/semana, se sugerirá probar con una interrupción de esta	

Reproducida de: Douglas L. Seidner, Lauren K. Schwartz, Marion F. Winkler, Khurshed Jeejeebhoy, Joseph I. Boullata, Kelly A. Tappenden; *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*; 37(2), páginas 201-11, copyright © 2013 SAGE Publications, Inc. Reproducida con permiso de SAGE Publications, Inc. NP: nutrición parenteral.

los pacientes tratados con teduglutida que pueden llegar a ser autónomos de la NP. En cualquier caso, aunque el número de pacientes fue insuficiente para determinar factores predictivos de independencia de la NP, al analizar los datos de todos los ensayos en fase III (n = 134) la mayoría de los que lo consiguieron tenían colon en continuidad (12/16) y/o menores requisitos basales de NP (< 7 l/semana) (11/16) (47).

Se dispone de poca información sobre cuál es el momento óptimo para recibir teduglutida tras la resección quirúrgica (16). Tampoco se ha determinado la duración de su efecto una vez se suspende el tratamiento. Existen indicios de que, cuando se interrumpe la teduglutida, algunos pacientes requieren aumentos de NP casi inmediatos, mientras que otros pueden mantenerla reducida hasta 1 año (45).

El grupo de pacientes que más podría beneficiarse del tratamiento con teduglutida es aquel dependiente de NP sin accesos venosos o con dificultad de acceso venoso, pacientes con riesgo de mala tolerancia a volúmenes de infusión elevados, aquellos que no cumplan criterios de NP o que tengan una mala evolución con esta, pacientes en proceso de conseguir la independencia de la NP, o bien aquellos más jóvenes que suelen mostrar una mayor capacidad de rehabilitación intestinal.

CONCLUSIONES

Aunque la NP a largo plazo aumenta la supervivencia de pacientes con fallo intestinal, es un tratamiento que puede asociarse a complicaciones graves como sepsis asociada al catéter, oclusiones venosas e insuficiencia hepática, con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes con SIC.

La teduglutida es un análogo del GLP-2 que pertenece a una nueva familia terapéutica y representa el primer abordaje terapéutico no sintomático para el SIC. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se ha demostrado que recupera la función de absorción intestinal y que reduce significativamente la dependencia de la NP (en al menos un 20% del volumen semanal), consiguiendo incluso la independencia total en algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34(2):171-80.
- O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(1):6-10.
- Misiakos EP, Macheras A, Kapetanakis T, Liakakos T. Short bowel syndrome: current medical and surgical trends. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(1):5-18.
- Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006;55(Supl. 4):iv1-12.
- Drozdzowski LA, Clandinin MT, Thomson AB. Morphological, kinetic, membrane biochemical and genetic aspects of intestinal enteroplasticity. *World J Gastroenterol* 2009;15(7):774-87.
- Tappenden KA. Pathophysiology of Short Bowel Syndrome: Considerations of Resected and Residual Anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(Supl. 1):S14-S22.
- Vipperla K, O'Keefe SJ. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:489-95.
- Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with nonmalignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013;32:368-74.
- DiBaise JK. Management of the short bowel syndrome. In: DeLegge MH, editors. *Nutrition and Gastrointestinal Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 177-204.
- North American Home Parenteral Nutrition and Enteral Nutrition Patient Registry Annual Report. Albany, NY: Oley Foundation; 1994.
- Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M, et al. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999;18(3):135-40.
- Jeppesen PB. Spectrum of Short Bowel Syndrome in Adults: Intestinal Insufficiency to Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(Supl. 1):S8-S13.
- Pironi L, Hebuterne X, Van Gossum A, Messing B, Lyszkowska M, Colomb V, et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1633-43; quiz 1679.
- Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. *Nutr Hosp* 2011;26(2):364-8.
- Wanden-Berghe C, Cuerda C, Burgos R, Gómez C, Virgili N, Pérez de la Cruz A, et al. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-8.
- Seidner DL, Schwartz LK, Winkler MF, Jeejeebhoy K, Boullata JI, Tappenden KA. Increased intestinal absorption in the era of teduglutide and its impact on management strategies in patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(2):201-11.
- Winkler MF, Smith CE. Clinical, Social, and Economic Impacts of Home Parenteral Nutrition Dependence in Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(Supl. 1):S32-S37.
- Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009;28:415-27.
- Grupo de Trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) Guía de Práctica Clínica de Nutrición Parenteral Domiciliaria. *Nutr Hosp Supl* 2009;2(1):1-36.
- Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(2):161-70.
- Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:207-20.
- Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition-dependency of adult patients with nonmalignant short bowel. *Transplant Proc* 1998;30(6):2548.
- Jeppesen PB. Pharmacologic Options for Intestinal Rehabilitation in Patients With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(Supl. 1):S45-S52.
- Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: A Review of its Use in the Treatment of Patients with Short Bowel Syndrome. *Drugs* 2013;73(9):935-47.
- Gillanders L, Angstmann K, Ball P, O'Callaghan M, Thomson A, Wong T, et al. A prospective study of catheter-related complications in HPN patients. *Clin Nutr* 2012;31:30-4.
- Metzger LC. Education materials for home nutrition support consumers. *Nutr Clin Pract* 2010;25:451-70.
- Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46:1-18.
- Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60(1):17-25.
- Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(Supl. 1):S38-S44.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1823-32.
- O'Keefe SJ, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterol* 1994;107(2):379-88.
- McMellen ME, Wakeman D, Longshore SW, McDuffie LA, Warner BW. Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(1):35-43.
- Steiger E. Guidelines for pharmacotherapy, nutritional management, and weaning parenteral nutrition in adult patients with short bowel syndrome: introduction. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Supl. 2):S73-S74.
- Food and Drug Administration. FDA briefing information for the 16 October 2012 meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM323504.pdf>. Último acceso febrero 2016.
- Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD006321.
- European Medicines Agency. Revestive (teduglutide): summary of product characteristics 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human_med_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Último acceso febrero 2016.
- Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(15):7911-6.
- Wallis K, Walters JRF, Gabe S. Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(5):526-32.
- Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20(2):175-84.

40. Marier JF, Beliveau M, Mouksassi MS, Shaw P, Cyran J, Kesavan J, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog, following multiple ascending subcutaneous administrations in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48(11):1289-99.
41. Marier J-F, Mouksassi M-S, Gosselin NH, Beliveau M, Cyran J, Wallens J. Population pharmacokinetics of teduglutide following repeated subcutaneous administrations in healthy participants and in patients with short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Clin Pharmacol* 2010;50(1):36-49.
42. Brubaker PL, Izzo A, Hill M, Drucker DJ. Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol* 1997;272:E1050-8.
43. Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:828-32.
44. Baldassano S, Liu S, Qu MH, Mule F, Wood JD. Glucagon-like peptide-2 modulates neurally evoked mucosal chloride secretion in guinea pig small intestine in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G800-G805.
45. 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. *Gastroenterol* 2012;143:1473-81.
46. Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, O'Keefe SJ. Long-term safety and efficacy of teduglutide treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): final results of a 2-year, multicenter, open-label, clinical trial [abstract no. PP101 plus poster]. En: *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*. 2014.
47. Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, Pape U, Iyer K, Kunecki M, et al. Independence from parenteral support achieved with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. En: *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* 2014 [abstract no. 131 plus poster].
48. Fujioka K, Schneider S, Nader NY, Youssef NN, Pape UF, Jeejeebhoy K. Teduglutide reduces the need for parenteral support in patients with short bowel syndrome who have ultra-short remnant bowel and/or no colon in continuity. In: *Poster presented at the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Clinical Nutrition Week 2015* [poster M-41].
49. Schwartz LK, O'Keefe S, Jeppesen P, Pertkiewicz M, Youssef N, Fujioka K. Long-Term Safety and Efficacy of Teduglutide for the Treatment of Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome: Final Results of the STEPS-2 Study, a 2-Year, Multicenter, Open-Label Clinical Trial. Poster presented at the *American College of Gastroenterology 2013 Annual Scientific Meeting*, 11-16 October 2013; San Diego, CA. *Am J Gastroenterol* 2013;108(Supl. 1):S101.
50. Fujioka K, Pertkiewicz M, Gabe SM, Youssef NN, Jeppesen PB. Final results of STEPS-2, a 2-year, multicenter, open-label clinical trial: safety and efficacy of long-term teduglutide 0.05-mg/kg/day treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome. Oral presentation at the *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Clinical Nutrition Week 2014*; January 18-21, 2014; Savannah, GA.
51. Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, Ziegler TR, Youssef NN, Seidner D. Long-term safety and efficacy with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 study. *Clin Nutr* 2014;33(Supl.1):S167-S168.
52. McKeage K. Teduglutide: A Guide to Its Use in Short Bowel Syndrome *Clin Drug Investig* 2015;35(5):335-40.
53. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011;60(7):902-14.
54. O'Keefe JD, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and Efficacy of Teduglutide After 52 Weeks of Treatment in Patients With Short Bowel Intestinal Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:815-23.