

RECOMENDACIONES DE EXPERTOS ACERCA DEL USO DE TEDUGLUTIDE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

MARÍA INÉS MARTÍNEZ¹, MARTÍN BALACCO², VERÓNICA BUSONI³,
ADRIANA FERNÁNDEZ⁴, CAROLINA RUMBO¹¹Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, ²Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba,³Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Hospital Interzonal de Agudos Especializado en
Pediatria (HIAEP) Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome de intestino corto es una entidad de baja incidencia en los pacientes pediátricos, pero se asocia con elevadas tasas de morbimortalidad. El abordaje de estos pacientes por un equipo interdisciplinario de expertos enfocados en la rehabilitación intestinal mejora los resultados a corto y a largo plazo. Entre los recursos disponibles para el tratamiento se incluye el teduglutide, un análogo del péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) elaborado mediante técnicas recombinantes. Por medio de la aplicación del método Delphi, a partir de la evidencia disponible y de la experiencia de los autores, se proponen recomendaciones para el uso de teduglutide, dirigidas a los profesionales de la salud que tratan a los pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto, así como a las autoridades sanitarias.

Palabras clave: síndrome de intestino corto, péptido similar al glucagón 2, nutrición parenteral, método Delphi

Abstract *Expert recommendations on the use of teduglutide in pediatric patients with short bowel syndrome*

Short bowel syndrome is a low-incidence disorder among pediatric patients, but it is associated with high morbidity and mortality rates. Management of these patients by an interdisciplinary team of experts focused on intestinal rehabilitation improves short- and long-term outcomes. Available resources for treatment include teduglutide, a glucagon-like peptide type 2 (GLP-2) analog made by recombinant techniques. Considering the available evidence and the authors' experience, Delphi-based recommendations for the use of teduglutide are suggested for healthcare professionals who treat pediatric patients with short bowel syndrome, as well as for health authorities.

Key words: short bowel syndrome, glucagon-like peptide 2, parenteral nutrition, Delphi method

PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual

- El síndrome de intestino corto se asocia con elevadas tasas de morbimortalidad en los pacientes pediátricos. El abordaje interdisciplinario mejora los resultados a corto y a largo plazo. Entre los recursos disponibles para el tratamiento se incluye el teduglutide, un análogo del péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2).

Contribución del artículo al conocimiento actual

- A partir de la evidencia disponible y de la experiencia de expertos argentinos, se proponen recomendaciones para el uso de teduglutide, dirigidas a los profesionales de la salud que tratan a estos pacientes, así como a las autoridades sanitarias.

El síndrome de intestino corto (SIC) en los pacientes pediátricos se asocia con elevadas tasas de morbimortalidad^{1, 2}. Recientes artículos, incluido un consenso argentino³, demuestran que el abordaje por equipos interdisciplinarios de expertos enfocados en la rehabilitación intestinal (RI) mejora los resultados a corto y largo plazo^{4, 5}. Entre los recursos terapéuticos se menciona el teduglutide, un análogo recombinante del péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) que presenta la sustitución de un aminoácido que le confiere resistencia relativa a la degradación y prolonga su vida media⁶.

El teduglutide se une a los receptores del GLP-2, provocando la liberación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, óxido nítrico y factor de crecimiento de los queratinocitos. Estos mediadores estimulan el crecimiento de las células de las criptas y de la superficie de la mucosa intestinal, así como contribuyen a mejorar la absorción intestinal⁷.

Recibido: 14-VI-2022

Aceptado: 21-IX-2022

Dirección postal: María Inés Martínez, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina
e-mail: mimartin@ffavaloro.org

Métodos

El modelo de la medicina basada en la evidencia ha optimizado la elaboración de documentos de alta calidad (revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica)⁸. Sin embargo, la adecuada interpretación de la información y las dificultades para adaptar la evidencia producida en otros contextos socioculturales representan todavía barreras para modificar la práctica profesional⁸.

En este marco, los consensos de expertos constituyen un mecanismo apropiado cuando se dispone de importante experiencia local⁸. El método Delphi es una estrategia confiable y válida⁸ que consiste en un proceso estructurado en el cual se emplean cuestionarios en etapas ("ruedas") hasta lograr un consenso grupal por medio de técnicas estadísticas y retroalimentación controlada^{9, 10}. Se dispone de experiencias previas de su aplicación en Argentina, incluyendo consensos en pediatría^{3, 11}.

Un grupo de pediatras especializados en el manejo del SIC en pediatría conformaron un panel de expertos. Se efectuó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scielo e Imbiomed para la identificación de metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados en castellano, inglés y portugués hasta noviembre de 2020, acerca de la etiología y los objetivos del tratamiento de la falla intestinal (FI) en los pacientes de hasta 17 años, así como del abordaje farmacológico de esta afección en forma general y del uso de teduglutide en particular.

A partir de los artículos identificados, se elaboró un cuestionario de 29 preguntas (16 con opciones de respuesta mediante una escala de Likert de 1 a 10 puntos, ocho con respuesta dicotómica, una con respuesta tricotómica y cuatro con desarrollo en forma de texto). El cuestionario fue remitido al panel de expertos a través de una plataforma digital que garantizaba el anonimato de las respuestas. Se consideró que se había alcanzado un consenso fuerte (muy alto) de expertos en una respuesta cuando esta obtenía un nivel de acuerdo no menor del 80%, o bien un consenso de expertos ante un nivel de acuerdo mayor del 70% con una tasa de abstención menor del 20% (Tabla 1).

Para las siete preguntas en las cuales no se alcanzó consenso en la primera rueda, se reformularon algunas respuestas mediante la introducción de las sugerencias del panel de expertos. Estas preguntas se enviaron nuevamente para su reconsideración por el panel de expertos en una segunda rueda. Se consideró como una medida de estabilidad para concluir los procesos de consulta cuando la proporción de expertos que no modificaron la respuesta respecto a la rueda precedente alcanzaba el 70%. Si bien se programó un potencial encuentro para debate abierto en torno a las preguntas que no hubieran alcanzado consenso, esta etapa no fue necesaria tras los resultados logrados después de la segunda rueda. Para todas las respuestas finales se obtuvo un consenso o consenso fuerte.

Finalmente, se elaboró un borrador de las recomendaciones generadas, las cuales fueron evaluadas y aprobadas por todos los expertos. En el marco de las restricciones propias de la pandemia por COVID-19, la totalidad del proceso fue realizado con una modalidad a distancia.

Los niveles de consenso propuestos para alcanzar el formato definitivo de estas recomendaciones se resumen en la Tabla 1¹². Este documento está dirigido a profesionales que tratan a pacientes pediátricos con SIC, así como a las autoridades sanitarias.

Recomendaciones

#1. La FI se define como la reducción de la masa intestinal funcionante por debajo de la cantidad mínima necesaria para mantener la digestión y absorción de los alimentos, el balance hidroelectrolítico, el estado nutricional y el crecimiento, con necesidad de nutrición parenteral (NP)¹³.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#2. La causa más frecuente de FI es el SIC, que se produce principalmente como consecuencia de una resección masiva del intestino delgado que deja menos del 25% de la longitud esperada para la edad gestacional y/o cronológica. Además del largo intestinal, se debe considerar la funcionalidad del segmento remanente^{1, 14}.

TABLA 1.– Niveles de consenso para la elaboración de las recomendaciones

Consenso fuerte de expertos: nivel de acuerdo >80% + tasa de abstención <5%
Consenso de expertos: nivel de acuerdo >70% + tasa de abstención <20%
Ausencia de consenso: nivel de acuerdo <70% + tasa de abstención >20%
Medida de estabilidad para concluir los procesos de consulta: proporción > 70% de expertos que no modificaron la respuesta respecto a las rondas precedentes

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#3. La etiología del SIC está asociada significativamente con una mayor probabilidad de dependencia de la NP en los pacientes pediátricos con SIC^{15, 16}.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#4. La menor longitud del intestino remanente está asociada significativamente con una mayor probabilidad de dependencia de la NP en los pacientes pediátricos con SIC. También se deben considerar la ausencia de la válvula ileocecal, el sector de intestino remanente y el colon remanente. La probabilidad de dependencia de la NP es mayor cuando la longitud remanente es menor de 40 centímetros. Los pacientes con menos de 20 cm serán considerados casos de SIC ultracorto y tendrán dependencia prolongada o permanente de la NP^{2, 17, 18}.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#5. En los pacientes quirúrgicos, la anatomía remanente está asociada significativamente con una mayor probabilidad de dependencia de la NP en los pacientes con SIC. La anatomía de tipo 1 (yeyunostomía terminal) y de tipo 2 (anastomosis yeyunocólica), en ese orden, son las asociadas con una mayor probabilidad de dependencia de la NP¹⁹.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#6. El principal objetivo de la terapia de los pacientes con SIC es la rehabilitación intestinal (RI), entendida como la potenciación máxima de la capacidad absorbente y digestiva del tracto gastrointestinal remanente^{4, 20}.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#7. El tratamiento de los pacientes con SIC debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario e incluye estrategias: [1] farmacológicas (antidiarreicos; antiseoretos; antibióticos para el sobredesarrollo bacteriano; enterohormonas); [2] nutricionales (adecuación o modificaciones de la dieta, la nutrición enteral y/o la NP); [3] quirúrgicas (cirugía de reconstrucción, modelaje o elongación intestinal); [4] trasplante intestinal.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

El manejo del SIC requiere equipos interdisciplinarios especializados para aumentar la probabilidad de RI y reducir las tasas de mortalidad y complicaciones. Estos equipos incluyen enfermeros, médicos (pediatras, gastroenterólogos, especialistas en nutrición, cirujanos), farmacéuticos, licenciados en nutrición, psicólogos y trabajadores sociales. Pueden contribuir también hemodinamistas, hematólogos, fonoaudiólogos, entre otros^{3, 4, 20}.

Fig. 1.– Tratamientos de los pacientes pediátricos con síndrome del intestino corto^{19,21,22}

<p>Tratamiento nutricional (*)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Nutrición parenteral: tratamiento sustitutivo de primera elección, inicialmente continua, luego cíclica y domiciliaria. ● Nutrición oral de inicio precoz. La leche humana es de primera elección. Alternativas: fórmulas hidrolizadas y poliméricas sin lactosa. Se emplea dieta fraccionada, reducida en lactosa, sin azúcares simples y fibra insoluble; en pacientes con anatomía tipo 2 y 3, reducida en oxalatos. ● Nutrición enteral: por sonda nasogástrica o gastrostomía. ● Suplementos orales: sales de rehidratación oral, vitaminas, minerales, electrolitos y oligoelementos.
<p>Tratamiento médico (farmacológico)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Antidiarreicos: loperamida. ● Inhibidores de la secreción ácida gástrica: omeprazol, ranitidina[†]. Se utilizan durante los primeros meses posteriores a la resección. ● Quelantes de sales biliares para diarrea colerética: colestiramina. ● Probióticos: su uso es controvertido e individualizado. Se han contraindicado en pacientes con catéter venoso central. ● Antibióticos para el sobredesarrollo bacteriano: en ciclos, indicación individualizada. ● Enterohormonas: teduglutide (análogo GLP-2).
<p>Tratamiento quirúrgico</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● En la cirugía inicial, preservar la mayor longitud intestinal posible: cirugías de revisión, ostomías transitorias. ● Cirugías de reconstrucción: del tránsito intestinal (anastomosis) y modelajes. ● Cirugías para promover rehabilitación intestinal: elongación por enteroplastia serial transversa (STEP) o enteroplastia longitudinal (LILT).
<p>Trasplante</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluye el trasplante de intestino, hepatointestinal o multivisceral, según la anatomía y la funcionalidad del tracto gastrointestinal y el compromiso hepático. ● Reservado para pacientes con falla intestinal crónica irreversible y complicaciones graves de la nutrición parenteral.

(*) Las indicaciones se ajustan según la edad, el tiempo desde la resección, el tipo de anatomía y la función del intestino remanente

(†) La ANMAT discontinuó su uso en las formulaciones por vía oral en Argentina en diciembre de 2020. Continúa usándose por vía intravenosa

El tratamiento se adecua a la fisiología intestinal dinámica posterior a una resección y se resume en la Figura 1^{19,21,22}.

#8. Para que un paciente con SIC se considere adecuado para la terapia con teduglutide, deben reunirse las siguientes condiciones:

[A] El paciente debe encontrarse con necesidad permanente de NP y/o administración intravenosa (IV) de fluidos pese al tratamiento optimizado (incluidas las modificaciones dietéticas y las intervenciones farmacológicas) (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[B] El paciente debe encontrarse clínicamente estable (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[C] El paciente desea reducir o interrumpir la NP y/o administración IV de fluidos (recomendación/afirmación con **consenso de expertos**).

[D] El paciente no debe presentar enfermedad obstructiva y/o maligna (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[E] El paciente debe estar dispuesto a administrarse diariamente las dosis subcutáneas con el compromiso de efectuar los controles solicitados por el equipo tratante para valorar la eficacia y seguridad, con eventual suspensión ante la falta de adherencia a la terapia (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

La experiencia con teduglutide en la población pediátrica es aún limitada a nivel mundial. Algunas recomendaciones se extrapolan de la experiencia en adultos. Uno de los interrogantes se relaciona con cuáles pacientes deberían priorizarse para el tratamiento²³ y en qué momento debería indicarse. Se pueden considerar dos escenarios:

- en los casos más graves, el objetivo es reducir el número de infusiones semanales de NP, para disminuir la tasa de complicaciones y mejorar la calidad de vida.
- en los pacientes con menor dependencia pero que no logran la autonomía, alcanzar el destete de la NP.

El teduglutide ha sido aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en pacientes con SIC mayores de 1 año de edad. La terapia debe iniciarse bajo la supervisión de profesionales experimentados en el SIC pediátrico²⁴, en coincidencia con el documento de aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)²⁵. En la posología aprobada por la ANMAT y en las Guías Españolas²⁶ se explicita que el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente esté estable después de un período de adaptación intestinal. Dichas guías definen la estabilidad como “que no haya tenido cambios superiores al 10% de los requerimientos de NP domiciliaria o nutrición enteral en los 3 meses previos al tratamiento con teduglutide”²⁶. La estabilidad también se refiere a la recuperación tras una cirugía de RI o de elongación intestinal de al menos 3 a 6 meses, dependiendo del caso individual.

Al iniciar la terapia, el paciente debería estar libre de interurrencias o complicaciones que puedan afectar la tolerancia o la respuesta. El mecanismo de acción de la droga y los datos de estudios en adultos sugieren el potencial de agravar procesos obstructivos y contribuir en la carcinogénesis²⁷.

Para valorar la efectividad y seguridad de este tratamiento novedoso y muy costoso, el paciente y sus cuidadores deben estar dispuestos a cumplir con la aplicación de inyecciones subcutáneas diarias y con los requerimientos de un monitoreo estrecho en domicilio y en consultorio.

#9. La edad mínima en que teduglutide puede indicarse en un paciente con SIC es de 12 meses.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

La EMA (2016)²⁵, la *Food and Drug Administration* (FDA) (2019)²⁸ y la ANMAT²⁴ han aprobado el uso de teduglutide para pacientes con SIC mayores de 1 año. Aquellos con SIC de inicio neonatal alcanzan la adaptación intestinal con las estrategias que componen la RI en períodos variables. La mayor proporción de pacientes se adapta en los primeros dos años posteriores a la resección, pero numerosos casos lo hacen luego de varios años, hecho avalado por la experiencia en nuestro país. En pacientes con FI crónica por SIC sin complicaciones graves, podría esperarse al menos 2 años a que la adaptación permita la autonomía de la NP; en cambio, en aquellos con riesgo de alta morbilidad asociada a la NP, debería considerarse el tratamiento desde el año de vida. Se están llevando a cabo estudios en menores de 1 año para determinar la seguridad y eficacia del fármaco para potenciar el proceso de adaptación y reducir el tiempo en NP²⁹.

#10. El teduglutide no debe administrarse a los pacientes con neoplasia maligna posible o activa, ni a aquellos con antecedentes de neoplasias malignas del tracto gastrointestinal (incluido el sistema hepatobiliar) en los últimos 5 años.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

El teduglutide promueve la hiperplasia de la mucosa. Este mecanismo de acción y el uso a largo plazo potencialmente podrían asociarse a la formación y malignización de pólipos o promover el crecimiento de otros tumores⁸. En estudios con animales, se ha reportado la aparición de cáncer. En el estudio STEP-2 en adultos, la tasa de pólipos fue similar a la de la población general y a la del grupo placebo²⁷. La Unión Europea contraindica su uso en pacientes con antecedentes de cáncer sospechado o activo y en aquellos con antecedentes de cáncer gastrointestinal, hepatobiliar o pancreático en los últimos 5 años²⁵.

En pacientes pediátricos, la prevalencia de pólipos y el potencial de malignizarse es significativamente menor,

excepto en aquellos con poliposis familiar. Extrapolando los hallazgos en adultos, se recomienda una colonoscopia previa al inicio del tratamiento en pacientes mayores de 12 años y repetirla al año y a los 5 años. En los menores de 12 años, se recomienda una determinación de sangre oculta en materia fecal (SOMF) antes del inicio y repetirla anualmente; en los casos positivos se realizará colonoscopia. Si se encuentran pólipos, debe realizarse examen histopatológico antes de iniciar el tratamiento^{25, 26}.

#11. El tratamiento con teduglutide en pacientes con SIC puede resultar beneficioso con independencia de la longitud del intestino remanente y de la continuidad o no del colon.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

Los pacientes con anatomía remanente menos favorable tendrían menos posibilidades de suspender el soporte parenteral, pero podrían tener un beneficio en la reducción de la cantidad de horas diarias de infusión y de infusiones semanales. Un grupo especial lo constituyen los pacientes con síndrome de intestino ultracorto; aunque su evolución ha mejorado en el tiempo, muestran menores tasas de supervivencia y adaptación³⁰. En estos pacientes, el teduglutide podría reducir el requerimiento de NP, mejorar la calidad de vida y lograr el destete en algunos casos.

Los pacientes con duodeno terminal o anastomosis duodenocolónica no tendrían indicación de teduglutide por carecer del intestino remanente en el cual actúa este fármaco.

#12. Para los fármacos mencionados en la Tabla 2 se requiere monitoreo estricto en los pacientes que reciben concomitantemente teduglutide, debido a las modificaciones que ocurren en la absorción intestinal.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#13. La dosis recomendada de teduglutide en los pacientes con SIC es de 0.05 mg/kg una vez al día, por vía subcutánea.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

En un estudio multicéntrico realizado en pacientes pediátricos con SIC³¹, se determinó que la dosis usada en adultos (0.05 mg/kg/día) fue bien tolerada y se asoció

con tendencia a la reducción del volumen de la NP. Un estudio posterior mostró iguales resultados a lo largo de 24 semanas³².

#14. En opinión del grupo de expertos, no se dispone aún de suficiente evidencia y/o experiencia del mundo real para mantener o interrumpir el tratamiento con teduglutide en los pacientes pediátricos a las 12 semanas en caso de no observarse mejoría (definida como falta de reducción del volumen de la NP $\geq 20\%$ con respecto al basal). Se sugiere considerar el caso individual en función de los riesgos y beneficios potenciales de la intervención.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

Algunos pacientes muestran respuesta temprana al tratamiento con teduglutide, obteniendo resultados antes de los 3 meses. En cambio, otros pacientes se comportan como respondedores tardíos³³. El límite inicialmente propuesto para determinar la efectividad (12 semanas) debe ser evaluado en forma cuidadosa y, probablemente, proponer un uso más prolongado antes de considerar una falta de respuesta e indicar la suspensión^{34, 35}. De no mediar complicaciones, se recomienda un tratamiento de 6 a 12 meses, según la respuesta clínica y nutricional.

#15. De acuerdo con la evidencia y la experiencia actual, se reconocen ciertas características clínicas que permiten anticipar la respuesta de un paciente con SIC al tratamiento con teduglutide. Dichas características incluyen el SIC con anatomía remanente tipo 1 (respuesta más rápida, pero con menor probabilidad de destete de la NP), el SIC con anatomía remanente tipo 2 y la ausencia de íleon distal (respuesta más lenta, pero con mayor probabilidad de destete de la NP).

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

La producción endógena de GLP-2 ocurre en las células L del íleon terminal y el colon proximal. Los pacientes con anatomía remanente tipo 1 carecen de íleon y mostrarán una respuesta más rápida y favorable con el tratamiento con teduglutide. Sin embargo, al tratarse de pacientes con intestino más corto y ausencia de colon, la probabilidad final de suspensión total de la NP es menor³⁶.

#16. El aumento gradual del peso con contenido calórico estable de la NP se considera un parámetro importante en los pacientes tratados con teduglutide³⁷.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#17. El aumento de la excreción urinaria, pese a mantener estable el volumen de la NP, se considera un parámetro importante en los pacientes tratados con teduglutide³⁷.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#18. Otros parámetros utilizados para reducir la NP en los pacientes tratados con teduglutide incluyen:

TABLA 2.— *Fármacos que requieren monitoreo estricto durante el uso de teduglutide*

Antidiarreicos
Antiarrítmicos
Anticoagulantes orales
Antiepilépticos
Antihipertensivos
Enzimas pancreáticas
Psicotrópicos

[A] Reducción de las pérdidas fecales (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[B] Posibilidad de disminuir el aporte hidroelectrolítico de la NP (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[C] Mejoría del apetito (recomendación/afirmación con **consenso de expertos**).

[D] Mejoría en la tolerancia a la alimentación digestiva (recomendación/afirmación con **consenso de expertos**).

Estos parámetros son ampliamente utilizados para el seguimiento de los pacientes en RI³⁷⁻³⁹. Se sugiere cuantificar el volumen y la consistencia del débito en los pacientes con ostomías, así como la cantidad (en forma semicuantitativa) y la consistencia de las deposiciones. La cuantificación de la diuresis no se realiza en forma rutinaria; se deja reservada para situaciones especiales y se complementa con la determinación diaria del peso en condiciones basales. En niños con adecuado control de esfínteres, se sugiere cuantificar la diuresis periódicamente y ante modificaciones en la NP.

#19. Se sugiere que el control del peso corporal de los pacientes tratados con teduglutide sea semanal durante el primer mes, quincenal durante el segundo mes y luego mensual o en meses alternos, dependiendo de las modificaciones en el volumen y/o calorías de la NP o la alimentación digestiva.

Recomendación/afirmación con **consenso de expertos**.

La bibliografía disponible propone distintos intervalos para el control^{33,40}. La presente recomendación se basa en las guías españolas²⁶ y dependerá de las modificaciones observadas en cada paciente.

#20. Se sugiere que el control de los signos de sobrecarga hídrica de los pacientes tratados con teduglutide sea semanal en el primer mes de tratamiento, semanal o quincenal en el segundo mes y luego mensualmente por el equipo tratante. Se sugiere el seguimiento diario por parte de los cuidadores en la primera semana de tratamiento, así como el seguimiento telefónico diario en los casos en que fuera posible, con pautas de alarma establecidas²⁶.

Recomendación/afirmación con **consenso de expertos**.

#21. Se sugiere que el control de las variaciones de la excreción fecal o por un ostoma en un paciente con SIC tratado con teduglutide se realice de forma diaria por parte de familiares o cuidadores en un principio y de forma semanal por el equipo tratante durante el primer mes²⁶.

Punto de buena práctica: en cualquier momento del tratamiento, los cuidadores deben informar al equipo si ocurren aumentos significativos de las pérdidas.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#22. Se sugiere el control de los electrolitos séricos en los pacientes tratados con teduglutide inicialmente en forma quincenal y luego cada mes, dependiendo de la evolución²⁶.

Recomendación/afirmación con **consenso de expertos**.

#23. Se sugiere el control de la glucemia en los pacientes tratados con teduglutide con la misma frecuencia que el resto de los controles de laboratorio²⁶.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#24. Se sugiere el control de la función renal en los pacientes tratados con teduglutide con la misma frecuencia que el resto de los controles de laboratorio²⁶.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#25. Se sugiere el control de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con teduglutide en forma mensual y luego cada 3 meses si sus niveles se mantienen estables³².

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#26. Se sugiere el control de otros parámetros adicionales en los pacientes tratados con teduglutide:

[A] SOMF basal, luego anual (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[B] Ecografía abdominal basal, luego anual (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[C] Amilasemia basal, luego repetida con igual frecuencia que las transaminasas, o más frecuentemente en caso de alteración de los valores (recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**).

[D] Colonoscopia anual: **se considera** en pacientes de al menos 12 años de edad o en aquellos con pólipos en una endoscopia basal (recomendación/afirmación con **consenso de expertos**).

#27. De acuerdo con la evidencia actual y la experiencia en adultos, no existe un período máximo de tratamiento con teduglutide en los pacientes con SIC.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#28. En función de la experiencia en adultos, el tratamiento con teduglutide debería continuarse aún en aquellos pacientes que han logrado interrumpir por completo la NP.

Recomendación/afirmación con **consenso fuerte de expertos**.

#29. Se sugiere brindar las pautas de alarma descritas en la Tabla 3 a los pacientes y/o sus cuidadores acerca de los siguientes potenciales eventos adversos del tratamiento con teduglutide^{31, 32, 40}.

Recomendación/afirmación con **consenso de expertos**.

TABLA 3.— Pautas de alarma para eventos adversos (en orden alfabético)

Cambios en el aspecto u obstrucción del ostoma
Cambios no esperados en el número y/o consistencia de las deposiciones o débito por ostoma
Compromiso de la vía aérea superior
Distensión abdominal
Dolor abdominal
Edemas periféricos
Fiebre / signos de sepsis
Presencia de sangre en las heces (o líquido fecal del ostoma)
Signos de insuficiencia cardíaca y/o retención hídrica
Signos de oclusión intestinal

Bibliografía

1. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 690-5.
2. Martínez M, Fabeiro M, Dalieri M, et al. Evolución y supervivencia de pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC). *Nutr Hosp* 2011; 26: 239-42.
3. Fernández A, Desantadina V, Balacco M, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119: e441-72.
4. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, et al. Intestinal rehabilitation programs in the management of pediatric intestinal failure and short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 588-96.
5. Nucci AM, Ellsworth K, Michalski A, Nagel E, Wessel J; ASPEN Pediatric Intestinal Failure Section. Survey of nutrition management practices in centers for pediatric intestinal rehabilitation. *Nutr Clin Pract* 2018; 33: 528-38.
6. Kim ES, Keam SJ. Teduglutide: a review in short bowel syndrome. *Drugs* 2017; 77: 345-52.
7. Drugbank. Teduglutide. En: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08900>; consultado junio 2022.
8. Minas H, Jorm AF. Where there is no evidence: use of expert consensus methods to fill the evidence gap in low-income countries and cultural minorities. *Int J Ment Health Syst* 2010; 4: 33.
9. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs* 2003; 41: 376-82.
10. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One* 2011; 6: e20476.
11. Caino S, Ramos-Mejía R, Goyeneche R, et al. Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117: 94-104.
12. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617-27.
13. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: The European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:118-26.
14. Batra A, Keys SC, Johnson MJ, Wheeler RA, Beattie RM. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F551-6.
15. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27: 209-17.
16. Mezzoff EA, Cole CR, Cohran VC. Etiology and medical management of pediatric intestinal failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48: 483-98.
17. Venick RS. Predictors of intestinal adaptation in children. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48: 499-511.
18. Capriati T, Giorgio D, Fusaro F, et al. Pediatric short bowel syndrome: predicting four-year outcome after massive neonatal resection. *Eur J Pediatr Surg* 2018; 28: 455-63.
19. Goulet O, Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: some insights into the management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22: 303-29.
20. Javid PJ, Wendel D, Horslen SP. Organization and outcomes of multidisciplinary intestinal failure teams. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27:218-22.
21. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 103-12.
22. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 38S-44S.
23. Hill S. Use of GLP-2 may herald a new era of improved outcome of short bowel syndrome-associated intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 697-98.
24. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Expediente Nº: 1-47-1110-717-16-8. En: <https://bit.ly/3tJy8lG>; consultado junio 2022.
25. European Medicines Agency. EMA/531666/2016. En: <https://bit.ly/3wbLuIP>; consultado junio 2022.
26. Moreno JM, Polo B, Prieto G. Guía de inicio y seguimiento de un paciente pediátrico tratado con Revestiv®. Madrid, España: International Medical Publishing Solutions, 2017.
27. Kochar B, Long MD, Shelton E, et al. Safety and efficacy of teduglutide (Gattex) in patients with Crohn's disease and need for parenteral support due to short bowel syndrome-associated intestinal failure. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 508-11.
28. Food and Drug Administration. Gattex (teduglutide) prescribing information. En: <https://bit.ly/3w6kUku>; consultado junio 2022.
29. ClinicalTrials. Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Teduglutide in Infants 4 to 12 Months of Age with Short Bowel Syndrome. Clinical Trial NCT03571516. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03571516>; consultado junio 2022.

30. Walker AA, Cole CR. Ultra-short bowel syndrome during infancy: improving outcomes and novel therapies. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31:177-81.
31. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, et al. Outcomes from a 12-Week, open-label, multicenter clinical trial of teduglutide in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr* 2017; 181:102-111.e5.
32. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: a 24-week, phase III study. *J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 621-31.
33. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, et al. Independence from parenteral nutrition and intravenous fluid support during treatment with teduglutide among patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 946-51.
34. Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral autonomy and days off parenteral support with teduglutide treatment for short bowel syndrome in the STEPS trials. *J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 697-702.
35. Hinchliffe T, Pauline ML, Wizzard PR, et al. Durability of linear small-intestinal growth following treatment discontinuation of long-acting glucagon-like peptide 2 (GLP-2) analogues. *J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45:1466-74.
36. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors associated with response to teduglutide in patients with short-bowel syndrome and intestinal failure. *Gastroenterology* 2018; 154: 874-85.
37. Rosete BE, Wendel D, Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 727-33.
38. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr* 2019; 38:1745-55.
39. Martínez MI, Rumbo C, García-Hervás D, Trendadue J, Gondolesi G, Fernández A. Experiencia con el uso de teduglutide en pacientes pediátricos con fallo intestinal en un centro de Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020; 50: 257-63.
40. Ramos-Boluda E, Redecillas-Ferreiro S, Manrique-Moral O, et al. Experience with teduglutide in pediatric short bowel syndrome: First Real-life Data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 734-9.