

Lima, octubre de 2021

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 05-2021

Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral

Ciudad de Lima / Perú / Octubre de 2021

*Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de
intestino corto dependientes de nutrición parenteral
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2021*

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dr. Ericson Gutiérrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

***Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2021***

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Catherine Bonilla¹

Ericson Gutiérrez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Octubre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 05-2021.

Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2021

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES.....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	23
VIII. FINANCIAMIENTO.....	23
IX. REFERENCIAS.....	24
X. ANEXOS.....	29

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realizó en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal; la pregunta PICO fue la siguiente: **P:** pacientes de 1-18 años con síndrome de intestino corto (SIC) dependientes de nutrición parenteral (NP); **I:** teduglutida; **C:** placebo, cuidado estándar o cualquier comparador activo; **O:** cambio en requerimientos de NP, independencia de la NP, eventos adversos.

a. Cuadro clínico

El SIC es un trastorno producido por una pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado que puede conducir a falla intestinal crónica. Su incidencia global es de aproximadamente 24,5 por 100.000 nacidos vivos por año. El objetivo del tratamiento del SIC es lograr la adaptación intestinal, reduciendo el riesgo asociado al mantenimiento de la NP por periodos prolongados. Se han propuesto tratamientos dirigidos a estimular la adaptación intestinal, y reducir la frecuencia y volumen de la NP, incluyendo el uso de hormona de crecimiento con o sin glutamina y análogos de GLP-2 como teduglutida. Sin embargo, el beneficio neto del uso de estos tratamientos permanece en controversia.

b. Tecnología sanitaria

El péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) es una hormona de vida media muy corta considerada como principal estímulo hormonal para la adaptación intestinal. Teduglutida es un análogo del GLP-2 con una vida media significativamente más larga que GLP-2 endógeno. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de mayores de un año con SIC dependientes de NP. La dosis recomendada es de 0.05 mg/kg una vez al día. Las reacciones adversas más comunes son dolor abdominal, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, reacción en el lugar de la inyección, vómitos, sobrecarga de líquidos e hipersensibilidad. Teduglutida cuenta en Perú con un registro sanitario vigente. No se encontró información sobre el costo de teduglutida en el Observatorio de Precios de DIGEMID. Sin embargo, este medicamento suele ser considerado de alto costo, y aunque eficaz a largo plazo, su discontinuación se asocia con un incremento o rebote de los requerimientos de NP, por lo que la terapia con teduglutida suele ser continua y de largo plazo.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral.

METODOLOGÍA

La búsqueda de evidencia se desarrolló en Medline, Web of Science, The Cochrane Library y LILACS hasta el 04 de octubre de 2021, limitado a estudios en español o inglés. La búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de GPC en PubMed. Se valoró el riesgo de sesgo empleado la herramienta de la Colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Cambio en los requerimientos de nutrición parenteral

A las 12 semanas, la mediana de volumen de NP se redujo en $-2,3$ L/semana y $-1,3$ L/semana en los grupos tratados con $0,025$ y $0,05$ mg/kg/día de teduglutida. La mediana se mantuvo cerca del valor inicial en quienes recibieron estándar de cuidado. A las 24 semanas, se reportó una reducción del volumen de NP de $-16,2 \pm 10,52$ ml/kg/d en el grupo de $0,025$ mg/kg de teduglutida, $-23,3 \pm 17,50$ ml/kg/d en el grupo de dosis de teduglutida de $0,05$ mg / kg, y $-6,0 \pm 4,55$ ml/kg/d en el grupo de cuidado estándar. La reducción en los grupos con teduglutida fue significativa respecto al cuidado estándar, sin diferencias entre ambas dosis de teduglutida. A las 24 semanas se reportó una reducción en el volumen de NP de $43,1\%$ entre el grupo de $0,025$ mg/kg (IC 95%: $5,5\%$ - $63,2\%$; $p=0,03$) y $58,1\%$ entre el grupo de $0,05$ mg/kg (IC 95%: $20,5\%$ - $75,1\%$; $p=0,004$) comparado con estándar de cuidado.

Independencia de la NP

A las 12 semanas, un paciente ($7,1\%$) que recibió $0,025$ mg/kg y tres pacientes (20%) que recibieron $0,05$ mg/kg de teduglutida lograron independencia de la NP. Ningún paciente con estándar de cuidado logró la independencia de la NP. Tras cuatro semanas de suspensión del tratamiento, dos de los cuatro pacientes que recibieron $0,05$ mg/kg de teduglutida debieron reanudar la NP. A las 24 semanas, dos pacientes (8%) que recibieron $0,025$ mg/kg y tres pacientes (12%) que recibieron $0,05$ mg/kg de teduglutida lograron independencia de la NP. Ningún paciente que recibió estándar de cuidado logró la independencia de la NP.

Eventos adversos

En ambos estudios incluidos, el 100% de participantes tratados con teduglutida experimentó al menos un evento adverso (EA), la mayoría de ellos de carácter leve y moderado. La presencia de EA graves se registró en el $30-35\%$ de participantes en los grupos de teduglutida, en comparación a $0-20\%$ en los grupos que recibieron estándar de cuidado. Los EA más comunes en los grupos tratados con teduglutida fueron vómitos y pirexia. No se registraron eventos de obstrucción intestinal, sobrecarga de líquidos, o enfermedad biliar o pancreática, ni abandonos o interrupciones del tratamiento debido a EA.

Recomendaciones en GPC:

La GPC de AANEP (Argentina) concluye que no existe consenso acerca de las indicaciones para el tratamiento con teduglutida en pacientes pediátricos con falla intestinal por SIC. La GPC de ESPEN recomienda que los pacientes con falla intestinal crónica debido a SIC sean informados de los posibles beneficios y riesgos asociados al tratamiento con teduglutida. Asimismo, sugiere que en pacientes que son candidatos para tratamiento con factores de crecimiento, teduglutida sea la primera opción.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

CADTH recomienda cobertura financiera de teduglutida para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1-17 años con SIC y dependientes de NP, siempre que el fabricante ofrezca un precio reducido (se calcula una reducción del 71% para lograr una relación costo incremental/utilidad por debajo del umbral de pago por año). El IECS de Argentina concluye que en base a la información disponible sobre el beneficio neto, costo-efectividad e impacto presupuestario de la tecnología, no debe ser considerada para su incorporación como medicamento de cobertura financiera obligatoria.

CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos informaron una reducción significativa en los requerimientos de nutrición parenteral (NP) en pacientes tratados con teduglutida y similar frecuencia de eventos adversos leves o moderados entre los grupos tratados con teduglutida o cuidado estándar. La frecuencia de eventos adversos graves fue ligeramente más alta en los grupos con teduglutida. No se informaron abandonos debido a eventos adversos.
- La GPC de AANEP (Argentina) indica que no existe consenso sobre indicaciones para el tratamiento con teduglutida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto. La GPC de ESPEN recomienda una selección cuidadosa de los pacientes a ser tratados con teduglutida, quienes deben ser informados sobre los beneficios y riesgos. La selección de pacientes candidatos debe estar a cargo de personal con experiencia en SIC y capacidad para juzgar objetivamente los beneficios y riesgos.
- Una ETS realizada por CADTH (Canadá) recomienda la cobertura financiera de teduglutida sujeto a que el fabricante ofrezca un precio reducido (calculado en una reducción del 71% del costo). La ETS de IECS (Argentina) concluye que teduglutida no debe ser considerada como medicamento de cobertura financiera obligatoria.

PALABRAS CLAVE: teduglutida, síndrome del intestino corto, nutrición parenteral, evaluación de la tecnología biomédica.

Perfil de evidencia GRADE

Pregunta: Teduglutida comparado con cuidado estándar para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral

Nº	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	teduglutida	cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reducción a las 12 semanas del volumen prescrito de nutrición parenteral												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	A las 12 semanas, la mediana de volumen de NP se redujo en -2,3 L/semana y -1,3 L/semana en los grupos tratados con 0,025 y 0,05 mg/kg/día de teduglutida. La mediana se mantuvo cerca del valor inicial en quienes recibieron estándar de cuidado.		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO		
Reducción a las 24 semanas del volumen prescrito de nutrición parenteral												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Se reportó una reducción del volumen de NP de -16,2 ± 10,52 ml/kg/d en el grupo de 0,025 mg/kg de teduglutida, -23,3 ± 17,50 ml/kg/d en el grupo de dosis de teduglutida de 0,05 mg / kg, y -6,0 ± 4,55 ml/kg/d en el grupo de cuidado estándar. La reducción en los grupos con teduglutida fue estadísticamente significativa respecto al cuidado estándar, sin diferencias entre ambas dosis de teduglutida.		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO		

Explicaciones

- a. Estudio de etiqueta abierta, de corta duración, no se calculó un tamaño de muestra, se asignaron más pacientes a los grupos de teduglutida 0.05 y 0.025 mg/kg por decisión arbitraria de los investigadores, el grupo de cuidado estándar no incluyó pacientes mayores de 3 años, el estudio careció de potencia para determinar la significancia estadística de las estimaciones para los diferentes desenlaces
- b. El estudio enrolo una cantidad pequeña de participantes (15 en teduglutida 0.05 y 5 en SOC). No se calculó un tamaño de muestra, el estudio careció de potencia estadística
- c. Estudio de etiqueta abierta. La asignación del participante al grupo de teduglutida o cuidado estándar fue decidida por los familiares y solo se aleatorizó la dosis. Los puntajes z-score basales de peso y talla fueron mayores en el grupo de cuidado estándar. El patrocinio del estudio estuvo a cargo del fabricante del medicamento. Todos los autores declararon tener conflictos de interés.
- d. El estudio enroló una cantidad pequeña de participantes (26 en teduglutida 0.05 y 9 en SOC)

Pregunta: Teduglutida comparado con cuidado estándar para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras	teduglutida	cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Independencia de la nutrición parenteral a las 12 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Un paciente (7.1%) que recibió 0,025 mg/kg y tres pacientes (20%) que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida lograron independencia de la NP. Ningún paciente con estándar de cuidado logró la independencia de la NP. Tras cuatro semanas de suspensión del tratamiento, dos de los tres pacientes que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida debieron reanudar la NP.		⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Independencia de la nutrición parenteral a las 24 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	A las 24 semanas, dos pacientes (8%) que recibieron 0,025 mg/kg y tres pacientes (12%) que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida lograron independencia de la NP. Ningún paciente que recibió estándar de cuidado logró la independencia de la NP.		⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO	
Eventos adversos												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,c}	no es serio	no es serio	serio ^{b,d}	ninguno	100% de participantes tratados con teduglutida con al menos un evento adverso (EA), la mayoría de ellos de carácter leve y moderado. EA graves se registraron en el 30-35% de participantes en los grupos de teduglutida, en comparación a 0-20% en los grupos que recibieron estándar de cuidado. Los EA más comunes en los grupos tratados con teduglutida fueron vómitos y pirexia. No se registraron eventos de obstrucción intestinal, sobrecarga de líquidos, o enfermedad biliar o pancreática, ni abandonos o interrupciones del tratamiento debido a EA.		⊕○○○ Muy baja		CRÍTICO	

Explicaciones

- a. Estudio de etiqueta abierta, de corta duración, no se calculó un tamaño de muestra, se asignaron más pacientes a los grupos de teduglutida 0.05 y 0.025 mg/kg por decisión arbitraria de los investigadores, el grupo de cuidado estándar no incluyó pacientes mayores de 3 años, el estudio careció de potencia para determinar la significancia estadística de las estimaciones para los diferentes desenlaces
- b. El estudio enrolo una cantidad pequeña de participantes (15 en teduglutida 0.05 y 5 en SOC). No se calculó un tamaño de muestra, el estudio careció de potencia estadística
- c. Estudio de etiqueta abierta. La asignación del participante al grupo de teduglutida o cuidado estándar fue decidida por los familiares y solo se aleatorizó la dosis. Los puntajes z-score basales de peso y talla fueron mayores en el grupo de cuidado estándar. El patrocinio del estudio estuvo a cargo del fabricante del medicamento. Todos los autores declararon tener conflictos de interés.
- d. El estudio enroló una cantidad pequeña de participantes (26 en teduglutida 0.05 y 9 en SOC)

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal. Los alcances de la evaluación de tecnología sanitaria, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces fueron consensuados con el Grupo Elaborador de la Guía, conformado por profesionales de salud de hospitales e institutos especializados.

a. Cuadro clínico

El síndrome de intestino corto (SIC) es un trastorno gastrointestinal producido por una pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado (1) que puede conducir a una falla intestinal crónica, definida como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, necesarios para mantener la salud y/o el crecimiento (2,3). La falla intestinal se relaciona con un incremento de la morbilidad y mortalidad, un deterioro de la calidad de vida y un incremento de los costos sanitarios (3).

El SIC es una enfermedad rara, con una incidencia global de aproximadamente 24,5 por 100.000 nacidos vivos por año (4). A pesar de su baja incidencia, constituye una de las condiciones más letales en la infancia, siendo las principales causas de muerte debido a infecciones bacterianas o enfermedad hepática colestásica (5,6). Las patologías más comunes que originan SIC en la población pediátrica incluyen enterocolitis necrotizante, gastrosquisis, vólvulo intestinal, atresia intestinal, íleo meconial complicado y aganglionosis (4,6).

Durante el proceso de la enfermedad se pueden distinguir tres fases: la fase aguda (hipersecretorias) que ocurre en el post operatorio inmediato y puede durar 2-3 meses, caracterizada por una pobre absorción de casi todos los nutrientes y grandes pérdidas entéricas; la fase de adaptación que suele durar entre 1-2 años, caracterizada por cambios estructurales y funcionales que mejoran la absorción de nutrientes y disminuyen el tránsito gastrointestinal; y una fase de falla intestinal crónica que ocurre en alrededor del 50% de pacientes con falla intestinal aguda que no llegaron a revertir completamente su cuadro clínico durante los primeros dos años. Durante este periodo son metabólicamente estables pero requieren apoyo nutricional intravenoso a largo plazo o incluso de por vida.

La nutrición parenteral es el estándar de cuidado de los pacientes con SIC y debe iniciarse de inmediato una vez que el paciente se encuentre estable después de la cirugía. Su duración dependerá de la longitud del intestino delgado reseado, la ubicación de la resección y la presencia de una válvula ileocecal intacta y colon en continuidad (3). El objetivo del tratamiento del SIC es lograr la adaptación intestinal, por lo cual se recomienda iniciar con la nutrición enteral tan pronto sea posible, ya que promueve la adaptación intestinal estimulando la liberación de hormonas gastrointestinales, factores de crecimiento y secreciones digestivas (7) y reduce el riesgo asociado al mantenimiento de la nutrición parenteral por periodos prolongados, que incluye colestasis, insuficiencia hepática e infecciones del catéter central (8).

Adicionalmente al tratamiento farmacológico para el manejo de síntomas, se han propuesto tratamientos para estimular la adaptación intestinal, y reducir la frecuencia y volumen de la nutrición parenteral total, dentro de los cuales se incluye el uso de hormona de crecimiento con o sin glutamina y análogos de GLP-2. Aunque estudios sobre el uso de hormona de crecimiento en la falla intestinal crónica sugiere un efecto positivo sobre el aumento de peso y la absorción de energía, estos beneficios suelen ser temporales, lo que pone en duda su utilidad clínica (9). En el caso de los análogos de GLP-2 como teduglutida se observa una importante variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes (10) y preocupaciones sobre su seguridad sobre todo en relación al riesgo de pólipos y neoplasias (7).

b. Tecnología sanitaria

El péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) es una hormona enterotrófica, antisecretora y moduladora del tránsito intestinal de vida media muy corta, actualmente considerada como el principal estímulo hormonal para la adaptación intestinal (1). Teduglutida es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) que se diferencia del GLP-2 endógeno por la sustitución de un único aminoácido, lo cual le confiere mayor resistencia a la degradación proteolítica y prolonga significativamente su vida media (1.3 horas vs. 7 minutos) (6,7).

Teduglutida fue aprobada en el año 2012 por la Food and Drug Administration (FDA) como primera terapia dirigida para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de intestino corto dependientes de soporte nutrición parenteral. En el año 2019, esta indicación se hizo extensiva para pacientes mayores de un año (7,11). La dosis recomendada en población adulta y pediátrica es de 0.05 mg/kg una vez al día, administrados por vía subcutánea, alternando los lugares de administración entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen, o en muslos o brazos alternos (12).

Algunas advertencias y precauciones indicadas en el prospecto de teduglutida incluyen: aceleración del crecimiento neoplásico, por lo cual se recomienda realizar una colonoscopia después del primer año de uso del medicamento y posteriormente al menos cada cinco años; obstrucción intestinal; enfermedad biliar y pancreática, por lo cual se recomienda monitorizar cada seis meses los valores de bilirrubina, fosfatasa alcalina, lipasa y amilasa; sobrecarga de fluidos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva; y una potencial mayor absorción de algunos medicamentos como benzodiazepinas (12).

Las reacciones adversas más comunes (presentes en $\geq 10\%$ de pacientes) son: dolor abdominal, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, reacción en el lugar de la inyección, vómitos, sobrecarga de líquidos e hipersensibilidad (12).

Teduglutida cuenta en Perú con un registro sanitario vigente (BE01185) bajo la denominación comercial de Revestive® 5 mg, como presentación en polvo para solución inyectable (13). No se encontró información sobre el costo del medicamento en el Observatorio de Precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (14). Sin embargo, este medicamento suele ser considerado de alto costo, y aunque eficaz a largo plazo, su discontinuación se asocia con un incremento o rebote de los requerimientos de nutrición parenteral (15,16), por lo que la terapia con teduglutida suele continuar y de largo plazo.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral? (**Tabla 1**).

Tabla 1. Pregunta PICO.

P	Pacientes de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral
I	<ul style="list-style-type: none">• Teduglutida
C	<ul style="list-style-type: none">• Placebo, cuidado estándar o cualquier comparador activo.
O	<ul style="list-style-type: none">• Cambio en los requerimientos de nutrición parenteral• Independencia de la nutrición parenteral• Eventos adversos

b. Estrategia de búsqueda

Se construyó una estrategia de búsqueda combinando términos de lenguaje natural y controlado. Las fuentes de búsqueda incluyeron las bases de datos: Medline (a través de PubMed), Web of Science, Cochrane Reviews y Cochrane Central Register of Controlled Trials (a través de The Cochrane Library), y LILACS. La búsqueda fue restringida a estudios publicados en idioma español o inglés. El periodo de búsqueda se extendió hasta el 04 de octubre de 2021, sin restricción por fecha de publicación. Los registros de las diferentes bases de datos fueron exportados a Zotero para la remoción de duplicados, lectura y selección de estudios por un único revisor.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de guías en PubMed, empleando términos relacionados con falla intestinal y síndrome de intestino corto. La búsqueda en PubMed se limitó a publicaciones en idioma español o inglés, y empleó el filtro de búsqueda propuesto por el MD Anderson Cancer Center Library para la identificación de GPC (17). El periodo de búsqueda comprendió desde el año 2012 (fecha de aprobación de teduglutida) hasta el 14 de octubre de 2021. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo para definir su inclusión final. Igualmente, se verificaron las listas de referencias

bibliográficas de los estudios incluidos con la finalidad de identificar cualquier referencia adicional relevante.

La selección de estudios priorizó revisiones sistemáticas; en caso de no identificar ninguna revisión, se eligieron fuentes primarias, como ensayos clínicos o estudios observacionales controlados. No se incluyeron estudios desarrollados en pacientes pediátricos menores de 1 año al no ser una población con aprobación de uso de teduglutida. Tampoco se incluyeron editoriales, cartas al editor, reportes de casos, estudios in vitro o en animales, estudios no controlados o resúmenes en congresos. Del mismo modo, solo se consideraron estudios disponibles a texto completo, y publicados en revistas académicas en idioma español o inglés.

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos en una matriz de Excel incluyendo información sobre: autor, año de publicación, características de la población, e intervenciones. Los resultados sobre los desenlaces de eficacia y seguridad, fueron resumidos y presentados en tablas de perfiles de evidencia, según la metodología propuesta por GRADE (18,19).

d. Evaluación de calidad

La evaluación de calidad de las diferentes fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (20), la cual consta de dieciséis ítems, de los cuales siete son considerados críticos y nueve no críticos. La confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (21), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Estudios observacionales controlados: se valoró la calidad de estudios no aleatorizados empleado la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (22), la cual valora ocho elementos categorizados en tres dimensiones: selección, comparabilidad y resultados.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificaron dos ensayos clínicos (23,24), dos guías de práctica clínica (25,26) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (27,28). No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Anexos, Figura 1**).

Las características de los ensayos clínicos incluidos se describen en el **Anexo 05**. Brevemente:

Kocochis 2020 (23): ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (NCT02682381; EudraCT: 2013-004588-30), desarrollado en 24 centros de Europa y América del Norte, con una duración de 24 semanas. Se incluyeron un total de 59 pacientes de 1-17 años que requieren soporte nutricional parenteral por síndrome de intestino corto. El estudio incluyó dos brazos de intervenciones activas: teduglutida 0.025 mg/kg (n=24) y teduglutida 0.05 mg/kg (n=26); y un brazo control que recibió cuidado estándar (n=9).

Carter 2016 (24): ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (NCT01952080, EudraCT: 2013-004588-30), desarrollado en 17 centros de Reino Unido y Estados Unidos, con una duración de 12 semanas. Se incluyeron un total de 42 pacientes de 1 a 17 años con historial de síndrome de intestino corto de ≥ 12 meses y dependencia de nutrición parenteral (definida como nutrición parenteral y/o líquidos intravenosos) para cubrir al menos 30% de las necesidades calóricas y/o de líquidos/electrolitos. El estudio incluyó tres brazos de intervenciones activas: teduglutida 0.0125 mg/kg (n=8), teduglutida 0.025 mg/kg (n=14) y teduglutida 0.05 mg/kg (n=15); y un brazo control que recibió cuidado estándar (n=5).

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) fueron desarrolladas por la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP) (25) y la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (26), ambas en el año 2021. Las Evaluaciones de Tecnología Sanitaria fueron desarrolladas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (27) en el 2019 y por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (28) en el año 2021.

b. Principales resultados

Cambio en los requerimientos de nutrición parenteral

Reducción del volumen de NP prescrito en la semana 12

El ensayo clínico NCT01952080 (24) reportó una reducción en el volumen de NP prescrito en la semana 12 respecto a valores registrados en la línea de base, en los grupos tratados con teduglutida. La mediana de volumen semanal prescrito de NP se redujo en $-2,3$ L/semana (rango: $-6,9$ a 0) y $-1,3$ L/semana (rango: $-11,0$ a $1,0$) en los grupos tratados con $0,025$ y $0,05$ mg/kg/día de teduglutida, respectivamente. Por el contrario, la mediana se mantuvo cerca del valor inicial en los grupos que recibieron $0,0125$ mg/kg/día de teduglutida y estándar de cuidado.

Reducción del volumen de NP prescrito en la semana 24

El ensayo clínico NCT02682381 (23) reportó una reducción del volumen de NP en la semana 24 de $-16,2 \pm 10,52$ ml/kg/d en el grupo de $0,025$ mg/kg de teduglutida, $-23,3 \pm 17,50$ ml/kg/d en el grupo de dosis de teduglutida de $0,05$ mg / kg, y $-6,0 \pm 4,55$ ml/kg/d en el grupo de cuidado estándar. La reducción del volumen de NP en los grupos tratados con teduglutida fue estadísticamente significativa respecto al cuidado estándar, sin diferencias significativas entre ambas dosis de teduglutida. En la semana 28, cuatro semanas después de culminado el período de tratamiento, el volumen de NP permaneció sustancialmente reducido, en comparación con lo observado en el brazo de cuidado estándar.

Reducción del 20% en el volumen de NP en la semana 24

El ensayo clínico NCT02682381 (23) reportó que 13 pacientes (54%) que recibieron $0,025$ mg/kg de teduglutida y 18 pacientes (69%) que recibieron $0,05$ mg/kg de teduglutida alcanzaron una reducción del 20% en el volumen de PS en la semana 24, en comparación con 1 paciente que recibió cuidado estándar (11%). Estos hallazgos correspondieron a una reducción del 43.1% entre el grupo de $0,025$ mg/kg y el de cuidado estándar (IC 95%: $5,5\%$ - $63,2\%$; $p= 0.03$) y del 58.1% entre el grupo de $0,05$ mg/kg y cuidado estándar (IC 95%: $20,5\%$ - $75,1\%$; $p= 0.004$). No se observaron diferencias entre los grupos de $0,025$ mg/kg y $0,05$ mg/kg.

Independencia de la NP

Independencia de la NP a las 12 semanas

Un paciente (7.1%) que recibió 0,025 mg/kg de teduglutida y tres pacientes (20%) que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida lograron independencia de la NP tras doce semanas de tratamiento. Ningún paciente que recibió estándar de cuidado logró la independencia de la NP. A las 16 semanas (cuatro semanas tras la suspensión del tratamiento), dos de los cuatro pacientes que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida y lograron independencia debieron reanudar la NP (23).

Independencia de la NP a las 24 semanas

Dos pacientes (8%) que recibieron 0,025 mg/kg de teduglutida y tres pacientes (12%) que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida lograron autonomía enteral. Ningún paciente que recibió estándar de cuidado logró la autonomía enteral. No se informa al respecto de la continuidad de independencia de la NP tras la discontinuación del tratamiento.

Eventos adversos

En el ensayo clínico NCT02682381 (23) todos los pacientes experimentaron al menos 1 TEAE (evento adverso emergente del tratamiento: aquel que comenzó o empeoró después de la primera visita o primera dosis) La mayoría de los pacientes informaron TEAE leves (95% y 100% de los pacientes tratados con teduglutida y SOC, respectivamente) o un TEAE moderado (57% y 60%). El 30% de pacientes que recibieron teduglutida y el 20% de los pacientes que recibieron SOC notificaron TEAE graves. El TEAE más común entre los pacientes que recibieron teduglutida fueron vómitos, que se notificaron con mayor frecuencia en las cohortes de 0,05 y 0,025 mg/kg/d (47% y 36%, respectivamente, en comparación con 0% en las cohortes de 0,0125 mg/kg/d y cuidado estándar). Otros TEAE notificados con frecuencia fueron infección de las vías respiratorias superiores (27% en teduglutida, 40% en cuidado estándar), complicaciones relacionadas con el catéter (24% en teduglutida, 20% en cuidado estándar) y pirexia (24% en teduglutida, 40% en cuidado estándar). En general, los TEAE relacionados con el tubo digestivo se produjeron en 67% (0,05 mg/kg/d), 71% (0,025 mg/kg/d), 50% (0,0125 mg/kg/d) y 20% (cuidado estándar). Eventos de especial interés (obstrucción intestinal, sobrecarga de líquidos, o enfermedad biliar o pancreática), no fueron observados. No hubo abandonos o interrupciones del tratamiento debido a TEAE.

En el ensayo clínico NCT01952080 (24), todos los pacientes en el brazo de cuidado estándar y 98% en los grupos con teduglutida experimentaron al menos un TEAE, pero ninguno condujo a la interrupción del tratamiento. La mayoría de pacientes informaron TEAE leves (17%, en 0,025 mg/kg; 27% en 0,05 mg/kg; y 44%, en cuidado estándar) o TEAE moderados (63%, 35% y 56%, respectivamente). Se informaron TEAE graves (con intensidad que interrumpe las actividades habituales de la vida diaria, afecta significativamente el estado clínico o puede requerir una intervención terapéutica intensiva) en un 21%, 35% y 0%, respectivamente. Los TEAE más comunes entre los pacientes tratados con teduglutida fueron pirexia y vómitos, y en el brazo de cuidado estándar fueron vómitos, pirexia e infección del tracto respiratorio superior.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP) (25) concluye que no existe consenso acerca de las indicaciones absolutas y relativas para el tratamiento farmacológico con teduglutida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto (**Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos**). Dentro de su discusión manifiestan que el tratamiento con teduglutida debe ser considerado en el contexto de falla intestinal crónica, una vez que el paciente ha alcanzado la meseta en el proceso de adaptación, y cuando se han agotado todas las estrategias de rehabilitación médica y quirúrgica. Se recomienda que haya transcurrido un tiempo de al menos seis meses desde la última cirugía indicada en el proceso de rehabilitación.

La GPC de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (26) recomienda que los pacientes con falla intestinal crónica debido a síndrome de intestino corto sean cuidadosamente informados de los posibles beneficios y riesgos asociados del tratamiento con factores de crecimiento, incluyendo teduglutida (**Grado de evidencia: bajo**). Asimismo, sugiere que en pacientes cuidadosamente seleccionados que son candidatos para tratamiento con factores de crecimiento, teduglutida sea la primera opción (**Grado de evidencia: moderado**). Finalmente, recomiendan que los factores de crecimiento intestinal solo sean recetados por expertos con experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome de intestino corto, y con capacidad y facilidades para evaluar objetivamente y equilibrar el beneficio (significancia clínica) versus los inconvenientes (eventos adversos, riesgos potenciales y costo) (**Grado de evidencia: bajo**).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Una ETS desarrollada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (27) recomienda la cobertura financiera de teduglutida para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1-17 años con síndrome de intestino corto y dependientes de soporte nutricional parenteral, con requerimiento de nutrición parenteral estables que proporcionen más del 30% de necesidades calóricas y/o de líquidos/electrolitos, sin mejoría en la alimentación enteral en los últimos tres meses, y con una duración acumulada de nutrición parenteral de al menos 12 meses. Este reembolso financiero depende que el fabricante ofrezca un precio reducido. Se calcula que se requeriría una reducción del 71% en el costo para lograr una relación costo incremental/utilidad por debajo del umbral de pago por año de vida ajustado por calidad.

Una ETS desarrollada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (28) concluye que en base a la información disponible sobre el beneficio neto, costo-efectividad e impacto presupuestario de la tecnología, no debe ser considerada para su incorporación como medicamento de cobertura financiera obligatoria. En su argumentación destaca que, aun cuando la evidencia sugiere una reducción significativa de los requerimientos de NP a largo plazo, no se observa mejoría en el estado nutricional de los pacientes pediátricos y se asocia con una tasa mayor de eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento.

Evaluaciones económicas

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Ambos estudios incluidos mostraron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Se observó un alto riesgo de sesgo de selección al tratarse de estudios no aleatorizados (el ensayo NCT02682381 (23) solo aleatorizó las dosis de teduglutida). Del mismo modo, se consideró un alto riesgo de sesgo de realización y detección por tratarse de estudios de etiqueta abierta. Finalmente, se consideró un alto riesgo de sesgo debido a que los estudios fueron patrocinados por el fabricante del medicamento, no se desarrollaron cálculos formales de tamaño de muestra, y los grupos fueron desequilibrados en alguna de sus características basales (**Anexo 06**).

V. CONCLUSIONES

- Se identificaron dos ensayos clínicos, dos guías de práctica clínica y dos evaluaciones de tecnología sanitaria. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina.
- Ambos ensayos clínicos incluidos en la revisión informaron una reducción estadísticamente significativa en los requerimientos de nutrición parenteral (NP) evaluado como el número de pacientes que lograron una reducción de al menos 20%, o como cambios en el volumen de nutrición parenteral prescrito.
- Ambos ensayos clínicos mostraron similar frecuencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) leves o moderados entre los grupos tratados con teduglutida y el grupo control tratado con cuidado estándar. Sin embargo, la frecuencia de TEAE graves fue ligeramente más alta en los grupos con teduglutida. No se informaron abandonos debido a eventos adversos.
- La GPC de AANEP (Argentina) indica que no existe consenso sobre indicaciones para el tratamiento con teduglutida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto (SIC). La GPC de ESPEN recomienda una selección cuidadosa de los pacientes a ser tratados con teduglutida, quienes deben ser informados sobre los beneficios y riesgos. La selección de pacientes candidatos debe estar a cargo de personal con experiencia en SIC y capacidad para juzgar objetivamente los beneficios y riesgos.
- Una ETS realizada por CADTH (Canadá) recomienda la cobertura financiera de teduglutida en pacientes de 1-17 años con síndrome de intestino corto y dependientes de soporte nutricional parenteral, sujeto a que el fabricante ofrezca un precio reducido (calculado en una reducción del 71% del costo). La ETS de IECS (Argentina) concluye que en base a la información disponible sobre el beneficio neto, costo-efectividad e impacto presupuestario de la tecnología, no debe ser considerada como medicamento de cobertura financiera obligatoria.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. CB supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp.* 2007;22:74-85.
2. Aksan A, Farrag K, Blumenstein I, Schroder O, Dignass A, Stein J. Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. *WORLD J Gastroenterol.* 2021;27(24):3440-65.
3. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2020;52(3):253-61.
4. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, Volpert D, Warner BW, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):588-96.
5. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47 Suppl 1:S33-36.
6. Peterson J, Kerner JAJ. New advances in the management of children with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1 Suppl):36S-42S.
7. Rosete BE, Wendel D, Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(7):727-33.
8. Cadena ME, Vinck EE, Santivañez JJ, Gómez AV. Biomarkers for intestinal failure in short bowel syndrome: A new era in GI rehabilitation? *Rev Colomb Cir.* 2019;34(3):277-82.
9. 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.
10. Jeppesen P, Gabe S, Seidner D, Lee H, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology.* 2018;154(4):874-885.
11. Pironi L, Raschi E, Sasdelli AS. The safety of available treatment options for short bowel syndrome and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;0(0):1-13.
12. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: Teduglutide.
13. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima, Perú: DIGEMID; [citado 19 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>
14. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

Eficacia y seguridad de teduglutida para el tratamiento de niños de 1-18 años con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2021

15. Iyer K, Kunecki M, Boullata J, Fujioka K, Joly F, Gabe S, et al. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):946-951.
16. Teduglutide for short bowel syndrome. *Aust Prescr.* abril de 2020;43(2):72-3.
17. Lunny C, Salzwedel DM, Liu T, Ramasubbu C, Gerrish S, Puil L, et al. Validation of five search filters for retrieval of clinical practice guidelines produced low precision. *J Clin Epidemiol.* 2020;117:109-16.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158-72.
19. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173-83.
20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. [citado 21 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
23. Kocoshis S, Merritt R, Hill S, Protheroe S, Carter B, Horslen 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01986393/full>
24. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, 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.
25. Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, Cabral A, Cosentino S, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(5):e441-72.
26. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021;40(9):5196-220.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Teduglutide (Revestive — Shire Pharmaceuticals Ireland

- Limited): Indication: treatment of adults and pediatric patients 1 year of age and above with Short Bowel Syndrome who are dependent on parenteral support. Ottawa: CADTH; 2019.
28. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Teduglutida versus estándar de cuidado en pacientes mayores de un año de edad con síndrome de intestino corto y dependientes de nutrición parenteral por falla intestinal. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2021.
 29. Riutort MC, Alberti G, Gana JC, Pino LAV del, Cifuentes LI, Rivera-Cornejo M. Teduglutide for the treatment of patients with short bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(7):CD014216.
 30. Jeppesen P, Gabe S, Seidner D, Lee H, Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2020;39(8):2479-2486.
 31. 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.
 32. Protheroe S, Carter B, Kocoshis S, Hill S, Horslen S, Kaufman S, et al. Results of a 24-week phase III study of teduglutide in children with short bowel syndrome-associated intestinal failure (SBS-IF). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68:1008-1009.
 33. Ring LL, Nerup N, Jeppesen PB, Svendsen LB, Achiam MP. Glucagon like peptide-2 and neoplasia; a systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(3):257-64.
 34. Seidner D, Fujioka K, Boullata J, Iyer K, Lee H, Ziegler T. 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):520-527.
 35. NCT03571516. Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Teduglutide in Infants 4 to 12 Months of Age With Short Bowel Syndrome. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03571516>. 2018;
 36. Kocoshis S, Carter B, Hill S, Horslen S, Kaufman S, Mercer D, et al. Efficacy, growth, and safety outcomes of teduglutide in children with short bowel syndrome-associated intestinal failure (SBS-IF): a phase 3 study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:S271-S272.
 37. EUCTR2017-003606-40-IT. A Teduglutide study in infants 4 - 12 months of age suffering from Short Bowel Syndrome. 2018; Disponible en: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003606-40-IT>
 38. Jeppesen P, Chen K, Mu F, Xie J, Kelkar S, Olivier C, et al. Impact of Teduglutide and Parenteral Nutrition (PN) Volume Reduction on Quality of Life (QoL) in Patients with Short Bowel Syndrome and PN Dependency. Transplantation. 2017;101(6S2):S66-S66.

39. Jeppesen P, Gabe S, Seidner D, Lee H, Olivier C. Post hoc analysis of the relationship between plasma citrulline and parenteral support needs in patients with short bowel syndrome with intestinal failure receiving teduglutide. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(5):A613-A614.
40. Schwartz LK, O'Keefe SJD, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape U-F, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(2):e142.
41. NCT02682381. Short Bowel Syndrome Research Study for Children Up To 17 Years of Age on Parenteral Nutrition. 2016; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02682381>
42. Gabe S, Pape U-F, Delmaestro E, Li B, Youssef N, Seidner D. Long-term safety of teduglutide treatment for patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled data from 4 clinical trials. *Gut*. 2016;65:A109-A110.
43. Seidner DL, Joly F, Youssef NN. Effect of Teduglutide, a Glucagon-like Peptide 2 Analog, on Citrulline Levels in Patients With Short Bowel Syndrome in Two Phase III Randomized Trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(6):e93.
44. Youssef N, Pape U-F, Delmaestro E, Li B, Seidner D. Long-term safety of teduglutide treatment for patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:S749-S750.
45. Jeppesen P, Fujioka K, Youssef N, O'Keefe S. 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. *Clin Nutr*. 2014;33:S167.
46. Iyer K, Fujioka K, Boullata J, Ziegler T, Youssef N, 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:S167-S168.
47. O'Keefe S, Jeppesen P, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard J, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):815-23.e1-3.
48. 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 Edinb Scotl*. 2013;32(5):713-21.
49. Pertkiewicz M, Urbanowicz K, Jeppesen P, Kunecki M, O'Keefe S, Joelsson B, et al. Safety and tolerability of the GLP-2 analogue teduglutide in patients with short bowel syndrome-intestinal failure (SBS-IF): combined analysis of placebo-controlled phase 3 trials. *Clin Nutr Suppl*. 2012;7(1):64-65.
50. Jeppesen P, Schwartz L, Seidner D, Pertkiewicz M, Youssef N, Heinze H. Teduglutide treatment of subjects with short bowel syndrome-intestinal failure (SBS-IF) yields further

reductions in parenteral support (PS): interim assessment of a 2-year, open-label, phase 3 trial (STEPS2). Clin Nutr Suppl. 2012;7(1):63.

51. Jeppesen P, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard J, Messing B, O'Keefe S. 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):902-914.
52. 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.

X. ANEXOS

ANEXO 01
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (PubMed)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	Short Bowel Syndrome [mh]	3100
#2	"short bowel syndrome" [tiab] OR "short-bowel syndrome" [tiab]	3526
#3	intestinal failure [tiab]	2123
#4	((parenteral [tiab] OR support [ti]) AND nutrition* [tiab]) OR Parenteral Nutrition [mh]	36927
#5	intestinal adaptation [tiab]	934
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	40135
#7	teduglutide [Supplementary Concept]	141
#8	teduglutide [tiab]	198
#9	Gattex [tiab]	15
#10	Revestive [tiab]	10
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	219
#12	#6 AND #11	178
#13	english [lang] OR spanish [lang]	28764514
#14	#12 AND #13 AND (1900/1/1:2021/4/10[pdat])	158

Fecha de búsqueda: 04 de octubre de 2021

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Web of Science

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	(((((TI=(Short Bowel Syndrome)) OR AB=(Short Bowel Syndrome)) OR TI=(intestinal failure)) OR AB=(intestinal failure)) OR TI=((parenteral OR support [ti]) AND nutrition*)) OR AB=((parenteral OR support [ti]) AND nutrition*)) OR TI=(intestinal adaptation)) OR AB=(intestinal adaptation)) AND TI=(teduglutide OR Gattex OR Revestive)) OR AB=(teduglutide OR Gattex OR Revestive)) AND DOP=(1900-01-01/2021-10-04)	237

Fecha de búsqueda: 04 de octubre de 2021

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Short Bowel Syndrome OR intestinal failure OR intestinal failure OR ((parenteral OR support) AND nutrition\$) OR intestinal adaptation [Palabras] and teduglutide [Palabras]	1

Fecha de búsqueda: 04 de octubre de 2021

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees	117
#2	("short bowel syndrome" or "short-bowel syndrome"):ti,ab,kw	296
#3	("intestinal failure" or "intestinal adpatation"):ti,ab,kw	147
#4	((parenteral or support) and nutrition*):ti,ab,kw	10164
#5	MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all trees	1683
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	10345
#7	teduglutide	99
#8	Gattex	2
#9	Revestive	6
#10	#7 or #8 or #9	99
#11	#6 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 1900 and Oct 2021	80

Fecha de búsqueda: 04 de octubre de 2021

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Búsqueda en organismos elaboradores y/o recopiladores de GPC

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	short bowel	0	0	
	intestinal failure	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	short bowel	0	0	
	intestinal failure	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	intestino corto	0	0	
	falla intestinal	0	0	
American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)	short bowel, intestinal failure 2012-2021	9	0	Diferente tópico (5), GPC en adultos (4),
European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)	short bowel, intestinal failure 2012-2021	24	1	Diferente patología (15), diferente tópico (6), GPC en adultos (1), GPC metodológica (2)

Búsqueda en Medline (PubMed)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	Short Bowel Syndrome [mh] OR Short Bowel Syndrome [ti]	3322
#2	intestinal failure [ti]	850
#3	#1 OR #2	3892
#4	(((((("Guideline" [Publication Type]) OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Consensus"[Mesh]) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (consensuses[ti] or consensus[ti])) OR "position statement"[ti]) OR "position statements"[ti]) OR "practice parameter"[ti]) OR "practice parameters"[ti]) OR "appropriate use criteria" [ti]) OR "appropriateness criteria" [ti]) OR (("guidance statement"[ti]) OR "guidance statements"[ti])) OR (guideline[ti] or guidelines[ti])	144177
#5	#3 AND #4	34
#6	spanish [lang] OR english [lang]	28774058
#7	#5 AND #6 AND (2012/1/1:2021/10/19[pdat])	20

Fecha de búsqueda: 19 de octubre de 2021

GPC SELECCIONADAS

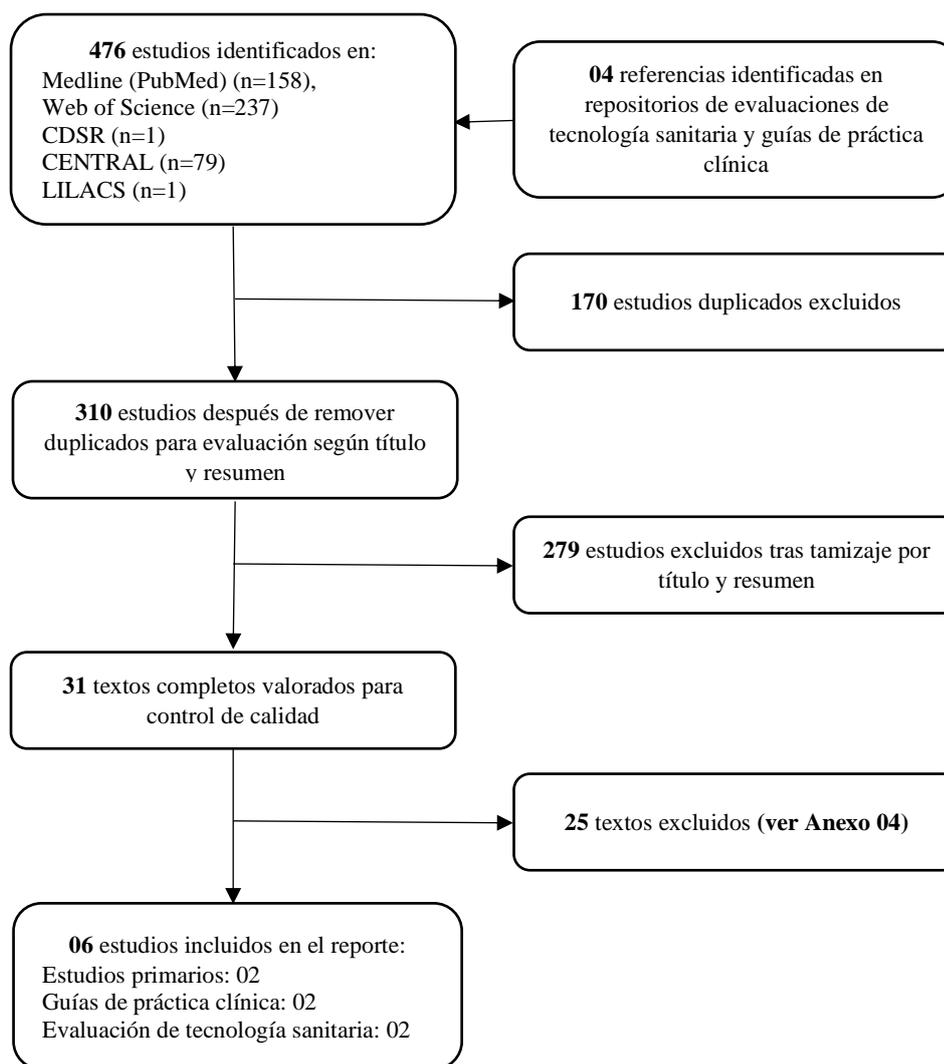
- Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, Cabral A, Cosentino S, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. Arch Argent Pediatr. octubre de 2021;119(5):e441–72.
- Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Bischoff SC; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. Clin Nutr. 2021 Sep;40(9):5196-5220.

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Teduglutida	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Teduglutida	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Teduglutide Filter by product line, Health Technology Assessment	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Teduglutida	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Teduglutida	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Teduglutide Filter: Technology appraisal guidance, published	1	0	No se realizó la ETS porque el laboratorio retiró su evidencia y solicitó una nueva presentación para fines de este año
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria	Teduglutida	1	1	

Figura 1. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Riutort <i>et al.</i> (29)	Protocolo para una revisión sistemática
2	Jeppesen <i>et al.</i> (30)	Ensayo clínico en adultos
3	Chen <i>et al.</i> (31)	Ensayo clínico en adultos
4	Protheroe <i>et al.</i> (32)	Resumen presentado en congreso
5	Ring <i>et al.</i> (33)	Revisión sistemática, solo incluye resultados de dos ensayos clínicos en adultos
6	Seidner <i>et al.</i> (34)	Ensayo clínico en adultos
7	NCT03571516 (35)	Registro de ensayo clínico en niños de 4-12 meses. Población sin aprobación de uso de teduglutida.
8	Kocoshis <i>et al.</i> (36)	Resumen presentado en congreso
9	Jeppesen <i>et al.</i> (10)	Ensayo clínico en adultos
10	EUCTR2017-003606-40-IT (37)	Registro de ensayo clínico en niños de 4-12 meses. Población sin aprobación de uso de teduglutida.
11	Jeppesen <i>et al.</i> (38)	Resumen presentado en congreso
12	Jeppesen <i>et al.</i> (39)	Resumen presentado en congreso
13	Schwartz <i>et al.</i> (40)	Ensayo clínico en adultos
14	NCT02682381 (41)	Registro del ensayo clínico de Kocoshis <i>et al.</i> incluido en la revisión
15	Gabe <i>et al.</i> (42)	Resumen presentado en congreso
16	Seidner <i>et al.</i> (43)	Análisis combinado de dos ensayos clínicos en adultos
17	Youssef <i>et al.</i> (44)	Resumen presentado en congreso
18	Jeppesen <i>et al.</i> (45)	Resumen presentado en congreso
19	Iyer <i>et al.</i> (46)	Resumen presentado en congreso
20	O'Keefe <i>et al.</i> (47)	Ensayo clínico en adultos
21	Jeppesen <i>et al.</i> (48)	Ensayo clínico en adultos
22	Pertkiewicz <i>et al.</i> (49)	Resumen presentado en congreso
23	Jeppesen <i>et al.</i> (50)	Resumen presentado en congreso
24	Jeppesen <i>et al.</i> (51)	Ensayo clínico en adultos
25	Hill <i>et al.</i> (52)	No es una revisión sistemática, no presenta resultados comparativos con grupos de control

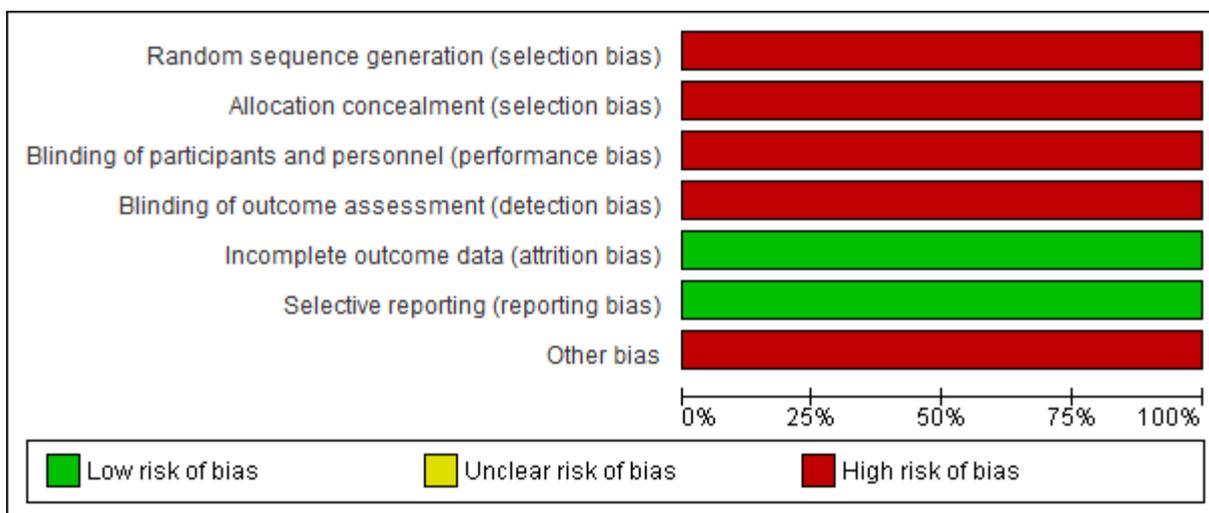
ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de los estudios incluidos

Autor, año	Código de estudio	Fase	Lugar de realización	Duración	Población	Intervención	Control	Financiamiento
Kochis 2020	NCT02682381 EudraCT: 2013-004588-30	III	24 centros de Europa y América del Norte	24 semanas	Niños y adolescentes de 1-17 años que requieren soporte nutricional parenteral por síndrome de intestino corto	Teduglutida 0.025 mg/kg (n=24) Teduglutida 0.05 mg/kg (n=26)	Cuidado estándar (n=9)	Shire Human Genetic Therapies (fabricante del medicamento)
Carter 2016	NCT01952080 EudraCT: 2013-004588-30	III	17 centros de Reino Unido y Estados Unidos	12 semanas	Pacientes de 1 a 17 años con historial de síndrome de intestino corto de ≥ 12 meses y dependencia de nutrición parenteral (definida como nutrición parenteral y/o líquidos intravenosos) para cubrir al menos 30% de las necesidades calóricas y/o de líquidos/electrolitos.	Teduglutida 0.0125 mg/kg (n=8) Teduglutida 0.025 mg/kg (n=14) Teduglutida 0.05 mg/kg (n=15)	Cuidado estándar (n=5)	NPS Pharmaceuticals, Inc (subsidiaria de Shire, fabricante del medicamento)

ANEXO 06
VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 6a. Evaluación del riesgo de sesgo, mediante RoB Cochrane (21)



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Carter 2016 (NCT01952080)	-	-	-	-	+	+	-
Kocochis 2020 (NCT02682381)	-	-	-	-	+	+	-