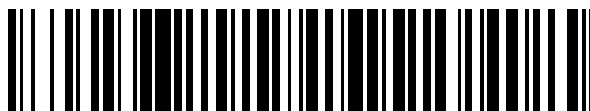


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 150**

51 Int. Cl.:

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

C07K 14/605 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2005** **E 05825013 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 1809318**

54 Título: **Tratamiento de pacientes con el síndrome del intestino corto con colon en continuidad**

30 Prioridad:

01.11.2004 US 623233 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2013

73 Titular/es:

NPS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
550 Hills Drive, 3rd Floor
Bedminster, NJ 07921, US

72 Inventor/es:

SANGUINETTI, ELIZABETH L.;
MARRIOTT, THOMAS B.;
LOPANSRI, JENNIFER y
BLOSCH, CONSUELO MARIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 150 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de pacientes con el síndrome del intestino corto con colon en continuidad

Antecedentes de la invención

La prevalencia estimada de pacientes con el síndrome del intestino corto (SIC) con enfermedad no maligna que requiere nutrición parenteral domiciliaria (NPD) es de al menos 40 por millón en la población de EE.UU. El SIC es habitualmente el resultado de una resección quirúrgica de parte o la mayoría del intestino delgado por afecciones tales como enfermedad de Crohn, infarto mesentérico, vólvulo, traumatismo, anomalías congénitas y estenosis múltiples debidas a adhesiones o radiación. La resección quirúrgica puede incluir también la resección de todo o parte del colon. Los pacientes de SIC padecen malabsorción, que puede conducir a desnutrición, deshidratación y pérdida de peso. Algunos pacientes pueden mantener su equilibrio de proteínas y energía mediante la hiperfagia; más raramente pueden mantener los requisitos de fluidos y electrolitos para volverse independientes del fluido parenteral.

Aunque la nutrición parenteral (NP) a largo plazo salva vidas en pacientes con insuficiencia intestinal, es cara, empeora la calidad de vida y está asociada a complicaciones graves tales como sepsis por catéter, oclusiones venosas e insuficiencia hepática. Los tratamientos que amplifican la absorción intestinal absoluta y eliminan o minimizan la necesidad de NP tienen una gran importancia potencial para los pacientes de SIC.

La hormona endógena estimulada por comida, péptido 2 de tipo glucagón (GPL-2), suscita un considerable interés para pacientes de SIC. El GLP-2 funciona retardando el vaciado gástrico, reduciendo las secreciones gástricas, aumentando el flujo sanguíneo intestinal y estimulando el crecimiento del intestino delgado y grueso. En estudios animales, la administración de GLP-2 induce la proliferación de mucosa epitelial en el estómago y el intestino delgado y grueso mediante la estimulación de la proliferación de células de cripta y la inhibición de la apoptosis de enterocitos.

Los pacientes de SIC con yeyunostomía terminal y sin colon tienen bajos niveles de GLP-2 y una secreción de GLP-2 estimulada por comida limitada debido a la retirada de los linfocitos T secretores de GLP-2, que están localizados principalmente en el íleon terminal y colon. Esta deficiencia de GLP-2 da como resultado una respuesta adaptativa mínima después de la resección y podría explicar la hipersecreción gástrica, rápido tránsito intestinal y falta de adaptación intestinal observados en estos pacientes de SIC.

Jeppesen *et al.* (*Gastroenterology* 2001; 120: 806-815) han descrito el beneficio positivo en un estudio sin anonimato que usa dosis farmacológicas de GLP-2 nativo en pacientes de SIC con yeyunostomía. Había una mejora significativa de la absorción de peso húmedo intestinal y una mejora más modesta de la absorción de energía que conducían a un aumento de peso corporal, masa corporal magra y una elevación de la excreción de creatinina urinaria.

En contraposición, los pacientes de SIC con colon en continuidad tienen niveles endógenos basales elevados de GLP-2 resultantes de una respuesta adaptativa a la resección caracterizada por una ganancia de peso húmedo y absorción de energía mejoradas. El beneficio potencial añadido de las dosis farmacológicas de agonistas de receptor de GLP-2 en estos pacientes no es obvio y no se ha estudiado.

Sumario de la invención

Se ha determinado ahora que se potencia la absorción intestinal en pacientes de SIC que presentan colon en continuidad cuando estos pacientes se tratan con un agonista de receptor de GLP-2, en particular [Gly2]hGLP-2.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para potenciar la absorción intestinal en un paciente con el síndrome del intestino corto, que comprende las etapas de seleccionar para el tratamiento a un paciente con el síndrome del intestino corto que presente al menos aproximadamente un 25% de colon en continuidad con el resto de intestino delgado, y tratar dicho paciente con [Gly2]hGLP-2 para potenciar la absorción intestinal por dicho paciente.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona el uso de [Gly2]hGLP-2 en la preparación de un medicamento para potenciar la absorción intestinal en pacientes de síndrome del intestino corto que presentan al menos aproximadamente un 25% de colon en continuidad con el resto de intestino delgado.

En una realización preferida, el agonista de receptor de GLP-2 es [Gly2]hGLP-2, conocido como teduglutida.

Breve referencia a los dibujos

Las realizaciones de la invención se describen ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en que:

La Figura 1 ilustra los resultados medidos en términos de peso húmedo fecal, absorción de peso húmedo intestinal y peso de orina en pacientes individuales en estado basal (días -3 a 0), durante el tratamiento (días 18 a 21) y en el seguimiento (días 39 a 42).

5 La Figura 2 ilustra los resultados medidos en términos de excreción de energía fecal y absorción intestinal en pacientes individuales en estado basal (días -3 a 0), durante el tratamiento (días 18 a 21) y en el seguimiento (días 39 a 42).

Descripción detallada

10 El efecto positivo de [Gly2]hGLP-2 sobre la absorción intestinal en pacientes de SIC que retienen al menos parte, por ejemplo >25%, de su colon es particularmente sorprendente. Estos pacientes han retenido esencialmente el tejido productor de GLP-2 y, de hecho, muestran niveles basales elevados de GLP-2 endógeno que pueden ser tan altos como los niveles estimulados por comida en individuos normales sanos y que, en el individuo normal, son responsables del mantenimiento del revestimiento intestinal requerido para la absorción intestinal. No obstante, existe un beneficio clínico significativo para estos pacientes, que se manifiesta principalmente como una absorción intestinal potenciada, como se indica por la absorción en peso húmedo absoluta aumentada, cuando se tratan de acuerdo con el presente método.

15 Más particularmente, los pacientes candidatos al presente tratamiento son aquellos que presentan SIC resultante de resección del intestino delgado que puede ser consecuencia de enfermedad de Crohn, enfermedad isquémica vascular, rotación anómala o vólvulo, traumatismo, anomalías congénitas o estenosis múltiples debidas a adhesión o radiación, y que requieren nutrición parenteral para satisfacer sus necesidades. Como pacientes que presentan el síndrome del intestino corto, dichos pacientes retienen típicamente, después de la resección, una longitud de intestino delgado que está en el intervalo de al menos aproximadamente 25 cm y como máximo aproximadamente 200 cm, por ejemplo, de 20 aproximadamente 50-150 cm. Dichos pacientes de SIC incluyen aquellos pacientes que presentan yeyunostomía, en que parte del yeyuno está reseca y generalmente todo el íleon, y/o ileostomía, en que se reseca parte del íleon y el yeyuno principal puede estar o no presente. Los pacientes de SIC con yeyunostomía o ileostomía generalmente no tienen colon restante, pero sin lo tienen, no está en continuidad con el resto del intestino delgado.

25 Los pacientes de SIC seleccionados para tratamiento por el presente método son aquellos que retienen, en continuidad con el resto de intestino delgado, al menos cierta longitud de su colon, tal como al menos aproximadamente un 25%, y deseablemente un 30%, 35%, 40%, 45% y preferiblemente al menos un 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más. La longitud restante de colon estará determinada típicamente por los registros quirúrgicos del paciente candidato. Expresado en otros términos, los candidatos preferidos para el presente tratamiento son pacientes de síndrome del intestino corto que retienen suficiente colon para producir GLP-2 endógeno a niveles que sean al menos mayores que los niveles inapreciables producidos por pacientes sin colon, e idealmente que sean similares a los niveles de GLP-2 producidos por voluntarios sanos. Los niveles de GLP-2 endógeno para individuos normales sanos son de 15 ± 2 pmol/l en ayunas, y de 61 ± 9 pmol/l alimentados. Por tanto, los candidatos para el presente tratamiento son pacientes de SIC que retienen suficiente colon funcional para producir al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más de dichos niveles en estado alimentado, por ejemplo al menos aproximadamente 5 pmol/l alimentados, y deseablemente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 y 70 pmol/l de GLP-2 endógeno en estado alimentado.

40 En una realización preferida, los candidatos a tratamiento son aquellos pacientes de síndrome del intestino corto que retienen al menos un 50% o más de longitud de colon en continuidad con el resto de intestino delgado. Dicho candidato a tratamiento se identifica en la presente memoria como un paciente con $\geq 50\%$ de colon en continuidad. En otras realizaciones preferidas, el paciente de SIC con colon en continuidad tiene un intestino delgado restante de al menos aproximadamente 50 cm de longitud que, deseable pero no esencialmente, incorpora al menos una porción del íleon.

Los pacientes pueden seleccionarse para tratamiento mediante el presente método en cualquier momento después de la resección quirúrgica. Es decir, los pacientes que están experimentando adaptación, así como aquellos que han tenido suficiente tiempo para adaptarse después de la cirugía, son candidatos al tratamiento aceptables.

45 El tratamiento de pacientes de síndrome del intestino corto que presentan colon en continuidad, de acuerdo con el presente método, es eficaz para potenciar la absorción intestinal, particularmente de fluidos que incluyen agua y sales, pero que incluyen también nutrientes. Este efecto se revela particularmente por el aumento estadísticamente significativo mediado por el tratamiento de la absorción de peso húmedo absoluta, que se determina restando el peso húmedo fecal del peso húmedo de la dieta usando una prueba de absorción de nutrientes potente. El efecto del tratamiento se observa generalmente también como una reducción del peso húmedo fecal, un aumento del peso húmedo de orina, una reducción de la excreción de energía (medida como se describe en la presente memoria) y en otros aspectos observados en los ejemplos de la presente memoria.

El presente método de tratamiento conlleva dosificar al paciente seleccionado con [Gly2]hGLP-2 usando un régimen de tratamiento eficaz para potenciar la absorción intestinal. Dichos agonistas de receptor de GLP-2 se caracterizan como moléculas que se unen a, preferiblemente de forma selectiva, y estimulan el receptor de GLP-2 humano, como se reseña

por Monroe *et al.* en la patente de EE.UU. 6.077.949 expedida el 20 de junio de 2000, incorporada como referencia a la presente memoria. Brevemente, los agonistas de receptor de GLP-2 se revelan como agentes que desencadenan la producción, o desencadenan una elevación del nivel, de un segundo mensajero acoplado al receptor de GLP-2 humano cuando se exponen a una célula hospedadora que produce ese receptor naturalmente o que está transfectada con ADN que codifica ese receptor.

En la invención, el agonista de receptor de GLP-2 es GLP-2 humano. En otras realizaciones, el agonista de receptor de GLP-2 es un homólogo de vertebrado, por ejemplo mamífero, de GLP-2 humano. Por tanto, los agonistas de receptor de GLP-2 útiles en realizaciones de la presente invención incluyen GLP-2 que tiene la secuencia encontrada en GLP-2 endógeno de ser humano, vaca, cerdo, primate, oveja, roedores incluyendo ratón, rata, degú y similares y otras especies de vertebrados.

En otras realizaciones, el agonista de receptor de GLP-2 es un análogo de GLP-2 humano que incorpora al menos una, y habitualmente no más de 5, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituciones o adiciones aminoácidas, y puede tener también un truncamiento C-terminal de 1 a 5 o más aminoácidos.

En la realización preferida, el agonista de receptor de GLP-2 es un análogo peptídico de GLP-2 que se altera para prolongar la semivida sérica. En una realización particularmente preferida, el péptido GLP-2 incorpora una sustitución aminoácida que vuelve al péptido resistente a la enzima endógena dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Dichos análogos incorporan una sustitución apropiada del residuo de Ala2 deseable, pero no esencialmente, mediante un aminoácido codificado genéticamente, para permitir la producción recombinante de la proteína deseada. Los aminoácidos que pueden sustituir provechosamente a Ala2 proporcionando análogos de GLP-2 que retienen la actividad agonista de receptor de GLP-2 y son menos sensibles a DPP-IV incluyen Gly, D-Ala, Val, Glu, Lys, Arg, Leu e Ile. Aún otros análogos de GLP-2 incluyen aquellos sustituidos en Met10 por un aminoácido que es menos sensible a la oxidación.

En realizaciones alternativas, el péptido GLP-2, o análogo peptídico de GLP-2, se derivatiza, por ejemplo en una lisina interna o sustituida, para prolongar la semivida sérica mediante conjugación con grupos lipófilos, con grupos de polietilenglicol, con albúmina o con cualquier otro grupo funcional que tenga el efecto deseado de reducir la velocidad a la que el péptido se degrada endógenamente después de su administración. Dichas formas derivatizadas pueden ser análogos derivatizados de GLP-2 que portan sustituciones tales como sustituciones de lisina conservadas o no conservadas, que no tienen un efecto negativo apreciable sobre la activación del receptor de GLP-2 pero permiten la conjugación del grupo funcional deseado. Se apreciará que estas formas derivatizadas de GLP-2 o de análogos de GLP-2 se considera que son agonistas de receptor de GLP-2 si ejercen su efecto endógeno a través del receptor de GLP-2 después de la administración, incluso si esta propiedad agonista de receptor de GLP-2 no se exhibe durante la forma de fármaco preadministración.

Se han descrito en la bibliografía una amplia variedad de análogos y derivados de GLP-2 útiles, como se revela en la patente de EE.UU. 5.789.379 expedida el 20 de junio de 2000 y el documento WO97/39031 relacionado publicado el 23 de octubre de 1997, que enseña análogos de GLP-2 específicos de sitio; en el documento WO02/066511 publicado el 27 de agosto de 2003, que enseña formas derivatizadas con albúmina de GLP-2 y análogos, y en el documento WO99/43361 publicado el 14 de octubre de 1999, el documento WO04/035624 publicado el 29 de abril de 2004 y el documento WO04/085471 publicado el 7 de octubre de 2004, que describen formas derivatizadas lipófilas de GLP-2 y análogos.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el agonista de receptor de GLP-2 es [Gly2]hGLP-2, conocido como teduglutida.

El régimen de dosificación eficaz para tratar los pacientes de SIC con colon en continuidad conlleva suministrar el agonista de receptor de GLP-2 al paciente durante un tiempo y a una dosis suficiente para potenciar la absorción intestinal. Como se observa en los ejemplos de la presente memoria, y según una realización preferida de la presente invención, un régimen de tratamiento adecuado conlleva la administración una vez al día de teduglutida mediante inyección subcutánea en el abdomen, muslo o brazo, a una dosis en el intervalo de 30 a 150 $\mu\text{g/kg/día}$ durante un periodo de aproximadamente 21 días. Se prevé que las dosis diarias eficaces de teduglutida, así como de GLP-2 humano como tal y otros agonistas de receptor de GLP-2 con propiedades comparables, se encontrarán generalmente dentro del intervalo más amplio de aproximadamente 5 a 500 $\mu\text{g/kg/día}$, por ejemplo de 10 a 400 $\mu\text{g/kg/día}$, tal como de 20 a 300 $\mu\text{g/kg/día}$.

Se apreciará a partir de estos resultados que puede esperarse un efecto beneficioso similar cuando se usa teduglutida o cuando se usa un agonista de receptor de GLP-2 relacionado, en un programa de dosificación alternativo. Con respecto a la teduglutida como tal, la administración dos veces al día o aún más frecuentemente puede ser beneficiosa. La dosificación dos veces al día (cada 12 horas) suministra provechosamente aproximadamente de 5 a 250 $\mu\text{g/kg/dosis}$. Los beneficios pueden acumularse también con programas que conllevan dosificación a más corto, o más

deseablemente, más largo plazo tal como de aproximadamente 14 días a muchos meses o incluso años. También es deseable una dosificación de mantenimiento, en que los pacientes reciben una dosificación continuada o de seguimiento. La dosificación de seguimiento ocurre provechosamente con frecuencias regulares tales como cada semana, cada dos semanas, cada mes, cada tres meses, etc. La dosificación continuada proporciona provechosamente al paciente una dosis eficaz para mantener los beneficios de una zona de superficie de absorción aumentada con una absorción intestinal aumentada que surge del tratamiento inicial, y puede efectuarse por la dosificación al paciente al menos una vez cada 1-28 días, por ejemplo cada dos días, 2-3 veces por semana, una vez por semana, etc. La dosificación continuada o de seguimiento puede ser importante para conservar los beneficios médicos mediados por el agonista de receptor de GLP-2; como se observa en los ejemplos, las mejoras en la absorción intestinal después del tratamiento con teduglutida, por ejemplo, pueden perderse rápidamente, por ejemplo al cabo de cuatro semanas después de suspender la dosificación.

El régimen de dosificación de teduglutida descrito en la presente memoria es útil para determinar programas de dosificación eficaces para otros agonistas de receptor de GLP-2 para los que las propiedades farmacéuticas son ya conocidas o pueden determinarse, mediante propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas, de acuerdo con la práctica estándar en el desarrollo de fármacos.

Se apreciará que se elegirán la vía de administración, y la forma de dosificación particular del agonista de receptor de GLP-2, para conservar y optimizar deseablemente el efecto del fármaco. La administración por inyección, tal como subcutánea, intramuscular, intravenosa, etc., es adecuada. Como alternativa, el fármaco puede administrarse por infusión o mediante cualquier otra vía que suministre el fármaco al sitio diana en el lado seroso del tejido intestinal, tal como mediante inyección de efecto prolongado. Si se suministra mediante inyección, el fármaco puede formularse como un polvo liofilizado para reconstitución por el usuario, y en dosis unitaria o múltiples. Se describe una formulación de teduglutida, por ejemplo, en el documento WOO1/49314 publicado el 12 de julio de 2001, y proporciona un polvo para reconstitución en que la teduglutida está presente con L-histidina, manitol y fosfato de sodio. Se proporciona provechosamente como un vial de vidrio de 3 ml que contiene 10 mg de teduglutida, para reconstitución con 1 ml de agua para inyecciones y autoadministración. Una formulación alternativa proporciona 10 mg de teduglutida en un volumen menor de vehículo acuoso, tal como 0,5 ml de agua para inyecciones.

Lo más adecuadamente, los parámetros de tratamiento elegidos, incluyendo la elección del agonista de receptor de GLP-2 y el programa de dosificación, se seleccionan para proporcionar una potenciación óptima de la absorción intestinal, por ejemplo, para proporcionar un aumento del volumen de fluido y nutrientes absorbido por el paciente, que se revela por ejemplo como una reducción de al menos aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20% o más del peso húmedo fecal, y/o un aumento de al menos aproximadamente un 5%, 10% o más del peso de orina.

Se ejemplifican a continuación realizaciones de la invención:

Pacientes

Los sujetos de estudio se inscribieron en centros de EE.UU. y Dinamarca que se ocupan de pacientes que reciben NP. Todos los pacientes habían experimentado una resección extensa del intestino delgado sin resección quirúrgica del estómago, duodeno ni páncreas.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: Más de 18 años de edad, diagnóstico de SIC que podría ser consecuencia de enfermedad de Crohn, vólvulo, lesión o isquemia vascular, intestino delgado restante de 150 cm o menos, sin evidencia clínica de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ni fístulas, sin historial de enteritis por radiación ni esprúe, sin abuso de alcohol ni drogas, sin enfermedades renales, hepáticas ni cardíacas significativas, sin glutamina durante al menos cuatro semanas antes del cribado, sin factores de crecimiento ni participación en ningún ensayo clínico tres meses antes del cribado (excepto el uso de teduglutida en pacientes del grupo de reexposición). Los pacientes de SIC con $\geq 50\%$ de colon en continuidad tenían un peso fecal demostrado de más de 1 kg/día y una pérdida de energía fecal de más de 2 MJ/día [478 kcal/día].

Las mujeres en edad fértil tuvieron que pasar una prueba sanguínea de gonadotropina coriónica β humana negativa antes de la inclusión en el estudio y usaron anticonceptivos eficaces durante el estudio. Se mantuvieron constantes medicaciones habituales tales como inhibidores de bomba de protones, codeína, loperamida y suplementos orales y parenterales. Los comités éticos locales o juntas de revisión institucional aprobaron el protocolo. Los procedimientos estuvieron de acuerdo con los estándares éticos de la declaración de Helsinki de 1964 modificados por la 48ª Asociación Médica Mundial de 1996. Cada paciente elegible firmó un formulario de consentimiento informado antes del estudio.

Protocolo del estudio

Este era un estudio piloto sin anonimato para determinar la seguridad y eficacia de teduglutida en pacientes con síndrome del intestino corto (SIC). Se revisó el historial del paciente y se efectuó un examen físico para determinar la

elegibilidad antes de la inclusión en el estudio. Se determinaron las longitudes de intestino delgado y colon restantes estimadas revisando los informes operatorios y los estudios radiográficos disponibles. Los pacientes elegibles se admitieron como pacientes hospitalizados en planta de hospitales o centros de investigación clínica generales (GCRC) en tres ocasiones separadas, espaciadas 18 días, durante los últimos cuatro días y tres noches del periodo de estado basal y al final de los periodos de tratamiento y seguimiento. El tratamiento consistía en teduglutida recombinante (suministrada por NPS Allelix, Mississauga, ON, Canadá) formulada en forma de polvo liofilizado con L-histidina, manitol y fosfato de sodio monobásico y dibásico (lote 8502901). Se añadió agua para reconstituir el fármaco para administración por inyecciones subcutáneas (s.c.) en el abdomen o muslo. 10 pacientes de SIC con yeyunostomía recibieron 0,03 mg/kg/día, 0,10 mg/kg/día o 0,15 mg/kg/día una vez al día durante 21 días. 5 pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon en continuidad recibieron teduglutida 0,10 mg/kg/día una vez al día durante 21 días.

Durante cada periodo de hospitalización, los pacientes experimentaron estudios de equilibrio de nutrientes de 72 horas y absorción de D-xilosa y una endoscopia proximal o distal para evaluar el estado de la mucosa intestinal y obtener muestras de biopsia. En pacientes de yeyunostomía, se obtuvieron las biopsias mediante el estoma de yeyunostomía o mediante endoscopia gastrointestinal superior. En pacientes con colon en continuidad, se obtuvieron biopsias colorrectales. El tratamiento con teduglutida empezó el día 1 (inmediatamente después del periodo de estado basal) y continuó una vez al día durante 21 días. El primer y último días de dosificación, se recogió sangre de todos los pacientes para los niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos y para ensayar cualquier anticuerpo de teduglutida o proteína de *E. coli*. Se monitorizó en los pacientes la seguridad (eventos adversos, exámenes físicos, signos vitales, ECG, resultados de laboratorio y exámenes de los sitios de inyección) durante los periodos de hospitalización y durante las visitas ambulatorias los días 7 y 14.

Se completaron los estudios de equilibrio de nutrientes de 72 horas con cada paciente comiendo su dieta habitual, calculada por un diario de comidas de siete días completado por el paciente durante el periodo de cribado. Se pretendía que los pacientes comieran la misma cantidad y la misma calidad de comida y bebida durante cada ingreso. Durante los periodos de equilibrio de 72 horas, se recogieron y pesaron todas las ingestas orales (comidas y bebidas duplicadas y alimento rechazado), producciones fecales/estomales y orina. Se refrigeraron todas las muestras de heces durante el periodo de recogida. Se homogeneizaron separadamente heces y dietas y se analizó el contenido de energía (por calorimetría de bomba), nitrógeno (por el método macro de Kjeldahl), grasa (por la técnica gravimétrica) y sodio y potasio (por absorción atómica).

Se usó D-xilosa para ensayar la absorción intestinal de carbohidratos. Después de una noche de ayuno, los pacientes bebieron una disolución de ensayo de 25 g de D-xilosa en 200 ml de agua destilada durante un periodo de 2-3 minutos. Se tomó una muestra de sangre a las 2 horas y se recogió la orina durante 5 horas después de la ingestión.

Análisis morfológico

Se efectuaron exámenes endoscópicos en cada sujeto a la terminación de las fases de estado basal, tratamiento y seguimiento. Se prepararon todas las muestras de tejido para la medida de la altura de vellosidades y profundidad de criptas y se analizaron de modo anónimo por el mismo patólogo. Se midieron altura de vellosidades y profundidad de criptas usando microscopio óptico (micrómetro ocular) como la media de 10 vellosidades y criptas bien orientadas. Se calculó el número de figuras mitóticas por 100 células epiteliales de cripta.

Estadísticas

Usando el programa estadístico SAS (versión 8.2; SAS Institute, Cary, NC), se empleó una prueba de t de Student de datos emparejados que comparaba los valores de tratamiento con los del estado basal y los valores de seguimiento con los del estado basal. No se hicieron comparaciones entre pacientes con diferentes dosis o diferente anatomía debido al número limitado de pacientes en el estudio. Los datos se expresan como media $\pm$ DE. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

Pacientes

Se inscribieron 16 pacientes de SIC (nueve mujeres, siete hombres) en este estudio piloto de búsqueda de dosis multicéntrico sin anonimato y recibieron teduglutida. Cuatro sitios de EE.UU. inscribieron 6 pacientes y un sitio danés inscribió 10 pacientes. Las características del estado basal de estos 16 pacientes tratados se dan en la Tabla I. Se subdividieron estos pacientes en un grupo de yeyunostomía terminal de 10 (grupo 2) y un grupo con $\geq$ 50% de colon en continuidad de 5 (grupo 3). Había originalmente 11 pacientes con yeyunostomía, pero se encontró en la biopsia del paciente 03 que tenía un segmento residual de colon, estimado posteriormente del 30%. Este individuo no se incluyó en ningún análisis de subgrupo. A juzgar por el análisis de las comidas duplicadas ajustado para alimento rechazado, algunos pacientes tenían mejor regularidad dietética que otros. Los pacientes que tenían una ingesta oral de alimento en

que el peso húmedo y contenido de energía dietéticos en el tratamiento no diferían más de un 10% de los valores del estado basal se denominaron de “alto cumplimiento dietético”. 10 pacientes tenían un alto cumplimiento dietético (<10% de variabilidad del valor de estado basal), 5 con yeyunostomía terminal y 5 con $\geq 50\%$ de colon en continuidad (grupo 4).

Los datos demográficos de los dos grupos de pacientes de SIC, aquellos con yeyunostomía terminal y aquellos con colon en continuidad, eran similares, con edades en el intervalo de 27-74 años, pesos en el intervalo de 38,9-79,2 kg, alturas en el intervalo de 158-180 cm, IMC en el intervalo de 15,0-26,9 kg/m², años desde la última resección intestinal en el intervalo de 2,4-20 años (excepto un paciente con 0,9 años después de la resección, cuyos resultados fueron similares a los demás que recibieron 0,15 mg/kg/día) y longitudes de yeyuno restantes en el intervalo de 25-150 cm. Las causas de resección intestinal fueron enfermedad de Crohn (11), infarto mesentérico (2), vólvulo (1), estenosis (1) y traumatismo (1). 12 de los 16 pacientes de SIC usaban medicación antidiarreica y 14 pacientes usaban medicaciones antisecretoras, incluyendo uno [12] que tomaba octreotida. De los 15 pacientes que tenían datos evaluables, 3 pacientes con colon en continuidad no requerían NP ni fluidos, 2 pacientes con yeyunostomía terminal requerían solo fluidos y 10 pacientes requerían tanto NP como fluidos (Tabla 1)

Cumplimiento

El paciente de yeyunostomía 03, que se encontró que tenía un segmento de colon en continuidad, y el paciente 20, conocido por tener colon en continuidad, no completaron el periodo de seguimiento. El cumplimiento farmacológico (contando el número de viales devueltos) fue completo en todos los pacientes participantes durante los periodos de equilibrio de nutrientes. Durante el periodo de tratamiento de 21 días, el cumplimiento farmacológico fue completo, excepto en un paciente con colon en continuidad que se administró la dosis completa durante 15 días, medias dosis durante 2 días y ninguna dosis durante 4 días.

Resultados de seguridad

Se monitorizó la seguridad de todos los pacientes. No hubo muertes ni retiradas debidas a eventos adversos (EE). Dos pacientes con datos evaluables reseñaron un EE grave de infección relacionada con catéter o complicación relacionada con catéter después de la dosificación. Ninguno de estos se juzgó relacionado con la teduglutida. La incidencia de EE fue similar entre grupos. Los EE más comunes fueron edema de los miembros inferiores e hinchamiento localizado de la boquilla de yeyunostomía. Otros EE incluían dolor de cabeza y dolor abdominal. Tres pacientes tuvieron reacciones de sitio de inyección leves (eventos únicos de moretón, induración, sarpullido, cuatro eventos de eritema). No se identificaron valores de laboratorio anormales clínicamente significativos en relación con el tratamiento con teduglutida. No se plantearon problemas de seguridad por signos vitales ni ECG. No se detectaron anticuerpos de teduglutida. Un paciente tenía un título de anticuerpo relativo de proteína de *E. coli* de 1:1624, y 6 pacientes tenían títulos relativos entre 1:107 y 1:228, después del tratamiento.

Niveles endógenos de GLP-2

Para pacientes con $\geq 50\%$ de colon en continuidad, se midieron las concentraciones en ayuno de GLP-2 endógeno antes de la administración de teduglutida. Para 4 de los 5 sujetos, sus concentraciones estaban entre los niveles medios para voluntarios sanos en ayunas y alimentados (en ayunas (15 $\pm$ 2 pmol/l) y alimentados (61 $\pm$ 9 pmol/l), medidos como se describe en Hartmann *et al.* (Peptides 21 2000; 73-80, incorporado como referencia a la presente memoria). Los niveles de los 5 sujetos fueron de 16, 27, 37, 41 y 73 pmol/l.

Efectos de la teduglutida

Peso húmedo

La Figura 1 ilustra el peso húmedo fecal, absorción de peso húmedo intestinal y peso de orina en los pacientes individuales de los grupos 2 y 3 en el estado basal, durante el tratamiento y en el seguimiento. El tratamiento de 21 días con teduglutida redujo significativamente el peso húmedo fecal, en comparación con el estado basal, en cada subgrupo (grupos 2 y 3, Tabla 2). La reducción fue similar en aquellos con yeyunostomía terminal (grupo 2, 682 $\pm$ 911 g/d, $p=0,040$) y aquellos con colon en continuidad (grupo 3, 822 $\pm$ 341 g/d, $p=0,006$). La absorción de peso húmedo absoluta se obtuvo restando el peso húmedo fecal del peso húmedo de la dieta. La teduglutida aumentó la absorción del peso húmedo absoluta en los 15 pacientes de SIC en comparación con el estado basal. Estos aumentos fueron significativos para todos los grupos y reflejaron estrechamente las reducciones de producción fecal. La absorción de peso húmedo absoluta aumentó como porcentaje de la ingesta en 13 de los 15 pacientes de SIC. El aumento de absorción relativa fue similar para los pacientes de SIC con yeyunostomía terminal (grupo 2, 20 $\pm$ 18%, $p=0,007$) y aquellos con $\geq 50\%$ de colon en continuidad (grupo 3, 26 $\pm$ 16%, $p=0,023$). Como se esperaba por los aumentos de absorción de peso húmedo intestinal, la teduglutida aumentó el peso de orina en 13 de los 15 pacientes de SIC. Se observaron aumentos similares en aquellos pacientes con yeyunostomía terminal (grupo 2, 680 $\pm$ 535 g/d, $p=0,003$) y aquellos con $\geq 50\%$ de colon en continuidad (grupo 3, 461 $\pm$ 200 g/d, $p=0,007$).

Energía

La Figura 2 ilustra la excreción de energía fecal y la absorción de energía intestinal en pacientes individuales en el estado basal, durante el tratamiento y seguimiento. En comparación con el estado basal, 12 de los 15 pacientes de SIC tenían reducciones significativas de la excreción de energía con teduglutida. Esta reducción era más pronunciada en aquellos con colon en continuidad (grupo 3, 1343 ± 916 kJ/d, $p = 0,031$) y aquellos con alto cumplimiento dietético (grupo 4, 1060 ± 1083 kJ/d, $p = 0,013$) que en aquellos con yeyunostomía terminal (grupo 2, 532 ± 1703 kJ/d, $p > 0,05$). Se observaron también efectos significativos con una absorción de energía (grupo 3, 1027 ± 798 kJ/d, $p = 0,045$; grupo 4, 963 ± 1290 kJ/d, $p = 0,043$) y absorción de energía relativa (grupo 3, $10 \pm 7\%$, $p = 0,030$; grupo 4, $8 \pm 11\%$, $p = 0,040$) mejoradas.

Biopsias

Se observaron cambios histológicos significativos con relación al tratamiento con teduglutida en el yeyuno de 7 de los 8 pacientes del grupo 2 que se biopsiaron. Hubo un aumento de la altura de las vellosidades ($38 \pm 45\%$, $p = 0,030$), profundidad de las criptas ($22 \pm 18\%$, $p = 0,010$) e índice mitótico ($115 \pm 108\%$, $p = 0,010$). Estos resultados indican cambios estructurales correspondientes a la absorción mejorada observada. Las biopsias de intestino delgado no se obtuvieron de pacientes con colon en continuidad (grupo 3), sin embargo se obtuvieron de estos pacientes biopsias colónicas para las medidas de la profundidad de las criptas colónicas. La profundidad de las criptas aumentó en 4 de los 5 conjuntos de biopsias colónicas después del tratamiento con teduglutida, pero el aumento medio de $13 \pm 22\%$ no alcanzó significación estadística ($p = 0,330$) y el aumento del índice mitótico no fue significativo ($76 \pm 12\%$, $p = 0,170$). La mayoría de cambios en la absorción intestinal e histología relacionados con el tratamiento con teduglutida habían revertido en el seguimiento.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio fueron los considerables efectos del agonista de receptor de GLP-2 teduglutida ([Gly2]hGLP-2) sobre la reducción de la excreción de peso húmedo intestinal y la mejora de la absorción de peso húmedo en pacientes de SIC. Estos efectos se observaron incluso con pacientes de SIC con colon en continuidad, la mayoría de los cuales tenían concentraciones de GLP-2 endógeno aumentadas. Los 10 pacientes de SIC con yeyunostomía terminal tenían una absorción de peso húmedo absoluta (788 ± 551 g/día, $p < 0,01$) y relativa ($20 \pm 18\%$, $p < 0,01$) significativamente aumentadas, una producción de orina aumentada de 680 ± 535 g/día ($p < 0,01$) y una excreción de peso húmedo fecal reducida de 682 ± 911 g/día ($p < 0,05$). Se observaron efectos de igual magnitud en pacientes de SIC con $\geq 50\%$ de colon en continuidad: una absorción de peso húmedo absoluta (751 ± 328 g/día, $p < 0,001$) y relativa ($26 \pm 16\%$, $p < 0,05$) significativamente aumentadas, una producción de orina aumentada de 461 ± 200 g/día ($p < 0,01$) y una excreción de peso húmedo fecal reducida de 822 ± 341 g/día ($p < 0,01$). Se observaron estos notables efectos en pacientes de SIC en estado estacionario, que se trataron óptimamente con medicación antisecretora y antidiarreica convencional.

Los efectos de teduglutida sobre la absorción de peso húmedo fueron casi dos veces la observada en el estudio piloto de otro agonista de receptor de GLP-2, GLP-2 nativo, durante 35 días (420 ± 480 g/día, $p = 0,040$), realizado en pacientes con una absorción de peso húmedo en estado basal similar. Este mayor efecto podría estar relacionado con diferencias en las dosis y semivida de GLP-2 y teduglutida, respectivamente. En el estudio piloto con GLP-2 nativo, se administraron $400 \mu\text{g}$ dos veces al día (correspondientes a $0,013 \pm 0,002$ mg/kg/día, un intervalo de $0,011$ - $0,017$ mg/kg/día). Las dosis de teduglutida en el estudio actual eran 3-10 veces mayores, en el intervalo de $0,03$ a $0,15$ mg/kg/día. El reemplazo de alanina por glicina en la posición 2 de GLP-2 bloquea la degradación por DPP-IV, prolongando la semivida de aproximadamente 7 minutos (GLP-2) a aproximadamente 0,9 a 2,3 horas (teduglutida). Si el área bajo la curva (AUC) es crítica para el efecto de absorción de peso húmedo, el AUC durante el tratamiento con teduglutida bien puede ser 200 veces mayor que el AUC cuando se usa GLP-2 nativo. En este estudio. Los efectos de la teduglutida sobre la energía y absorción de macronutrientes fueron menores en comparación con los efectos sobre la absorción de peso húmedo. Aunque se demostraron reducciones en la excreción de energía fecal de 532 ± 1703 kJ/d, ($p > 0,05$) y de 1343 ± 916 ($p < 0,05$) en pacientes de SIC con yeyunostomía terminal y colon en continuidad, respectivamente, esto no se tradujo en aumentos significativos de la absorción de energía absoluta o relativa. No obstante, el efecto de la teduglutida sobre la absorción de energía absoluta es de 1,5 a 4 veces mayor que con GLP-2 nativo (441 ± 634 kJ/día [105 ± 151 kcal/día] $p = 0,09$) a las dosis y periodos de tratamiento dados. Por tanto, en contraposición con los antagonistas del receptor H_2 , los inhibidores de bomba de proton y octreotida, que afectan solo a la absorción de peso húmedo, el GLP-2 nativo y teduglutida parecen afectar tanto al peso húmedo intestinal como a la absorción de energía, con un efecto positivo adicional sobre la absorción de peso húmedo en pacientes ya tratados con estos agonistas no de GLP-2.

Varios mecanismos fisiológicos pueden dar cuenta de los efectos positivos observados sobre la absorción intestinal con el tratamiento con teduglutida. Los pacientes de SIC con yeyunostomía terminal, que tienen secreción de GLP-2 estimulada por comida limitada o no endógena, a menudo padecen hipersecreción gástrica y rápido vaciado gástrico, al menos inicialmente después de la enterectomía. Se ha mostrado que el GLP-2 reduce la secreción de ácido gástrico en

seres humanos sanos alimentados ficticiamente y prolonga el vaciado gástrico en pacientes de SIC. Por lo tanto, es probable que un reemplazo farmacológico pueda restaurar la realimentación fisiológica, previamente descrita como el mecanismo de pausa ileal. Este es el primer estudio humano que demuestra las propiedades intestinoatróficas de un análogo de GLP-2. Ningún otro agente farmacológico ha sido capaz de promover una adaptación significativa de esta magnitud, posiblemente como resultado de aumentar el área superficial de absorción del intestino. En pacientes de SIC con yeyunostomía terminal, la teduglutida aumentaba significativamente las alturas de vellosidades del intestino delgado ($38 \pm 45\%$, $p = 0,030$); profundidad de criptas ($22 \pm 18\%$, $p = 0,010$) e índice mitótico (115 ± 108 , $p = 0,010$).

Los mecanismos respecto del efecto de la teduglutida en pacientes de SIC con colon en continuidad son más especulativos. Estos pacientes tienen una secreción de GPL-2 endógeno alto continua, con secreción y vaciado gástricos normales. Sin embargo, las dosis suprafisiológicas de teduglutida pueden producir concentraciones locales muy altas que suprimen la secreción gástrica e inducen el crecimiento del intestino delgado. No se obtuvieron biopsias de intestino delgado en estos pacientes. En pacientes de SIC con y sin colon en continuidad, es posible una regulación positiva de proteínas de transporte como se describe en estudios animales.

Independientemente del mecanismo fisiológico exacto, los aumentos de absorción intestinal con relación a tratamientos que mejoran la adaptación intestinal se convertirían preferiblemente en efectos positivos respecto del peso o composición corporal, hidratación, actividad física y, por último, calidad de vida. Los dos últimos puntos no se examinaron en ningún estudio citado aquí. El peso corporal no aumentó significativamente después del tratamiento con teduglutida ($0,9 \pm 2,1$ kg, $p = 0,120$).

El tipo y gravedad de los eventos adversos será un tema importante cuando se considere el tratamiento a largo plazo en pacientes de SIC. En esta población, los EE graves estaban relacionados con la afección subyacente y los EE estaban relacionados principalmente con los efectos farmacodinámicos de la teduglutida. El aumento de absorción de peso húmedo intestinal puede contribuir al edema periférico, que puede tratarse reduciendo el volumen parenteral.

La farmacodinámica de la teduglutida parece ser específica de intestino y los EE son limitados, por lo tanto la teduglutida puede tener un papel en el tratamiento a largo plazo de pacientes de SIC. Los 0,75 l de absorción de peso húmedo mejorados tienen implicaciones clínicas significativas para esta población de pacientes de SIC (por ejemplo, menos NP o menos días/semanas). Consumir menos tiempo en infusiones parenterales puede ser valioso para la calidad de vida en estos pacientes. Los pacientes de SIC no dependientes de NP pueden ser también candidatos a este tratamiento. Muchos de estos pacientes padecen episodios repetidos de deshidratación, insuficiencia renal y piedras del riñón. Aumentar la absorción de peso húmedo en estos pacientes puede reducir las complicaciones bien conocidas del SIC.

Tabla 1. Características de los pacientes

ID de paciente	Dosis mg/kg/día	Género/edad (años)	Diagnóstico	Intestino delgado (cm) y colon (%) restantes (cm/%)	Peso fecal en estado basal (kg/d)	Energía fecal en estado basal (kJ/d)	Fluido parenteral (g/día)	Energía parenteral (kJ/día)	Cumplimiento dietético, peso húmedo (%)	Cumplimiento dietético, energía (%)	Grupo de pacientes		
01	0,03	F/56	CD	130/0	1826	2197	2700	0	0	-9	1	2	4
02	0,03	M/56	Estenosis	120/0	1348	2162	3500	712	74	72	1	2	
03	0,03	M/32	CD	DES/30	852	1597	1300	9440	-10	73	1		
04	0,10	M/37	CD	DES/0	4636	6275	2000	14312	-31	15	1	2	
05	0,10	F/58	MI	40/0	4787	5988	3167	8150	5	-13	1	2	
06	0,10	F/58	CD	70/0	4580	5599	3500	6180	3	4	1	2	4 5
07	0,10	F/74	Vólvulo	70/0	2787	4451	2667	4500	-1	3	1	2	4 5
08	0,10	F/48	CD	150/0	1807	5972	333	0	5	9	1	2	4 5
10	0,15	F/47	CD	150/0	3683	10874	1000	858	-2	-2	1	2	4 5
11	0,15	M/65	CD	145/0	2237	4206	3000	6750	-5	-21	1	2	
12	0,15	M/51	CD	90/0	4887	10273	1500	5629	-1	-18	1	2	5
18C	0,10	F/63	MI	50/50	2843	8537	0	0	-4	-1	1	3	4
19C	0,10	M/27	CD	70/75	2290	6240	3167	6760	2	-2	1	3	4
20C	0,10	F/39	CD	145/50	1893	5163	0	0	-5	-4	1	3	4
21C	0,10	F/45	CD	110/75	1807	2865	0	0	-1	1	1	3	4
22C	0,10	M/36	Lesión	25/50	2063	4880	2220	9540	4	-7	1	3	4

C – pacientes con colon en continuidad (todos los demás pacientes tenían yeyunostomías)

CD- enfermedad de Crohn

MI – infarto mesentérico

Rec. – resección del ileon, concretamente >80 Rec.: Se ha resecado más de un 80% del intestino delgado

Cumplimiento dietético: la diferencia entre la ingesta oral de peso húmedo en porcentaje de la ingesta del estado basal

DES: desconocido

Tabla 2. Peso húmedo: Excreción fecal, absorción absoluta y relativa

	Grupos de pacientes	Pacientes totales (N)	Pacientes con efecto beneficioso	Estado basal día -3 a 0 media $\pm$ DE	Efecto del tratamiento (tratamiento menos estado basal) media $\pm$ DE	Efecto en el seguimiento (seguimiento menos estado basal) media $\pm$ DE
Peso húmedo						
Fecal (g/día)	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	8	3258 $\pm$ 1410	-682 $\pm$ 911*	278 $\pm$ 496
	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	2179 $\pm$ 415	-822 $\pm$ 341**	-240 $\pm$ 426
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	9	2558 $\pm$ 938	-769 $\pm$ 447***	93 $\pm$ 500
	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	9	18 $\pm$ 1427	788 $\pm$ 551**	-218 $\pm$ 577
Absorción (g/día)	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	1613 $\pm$ 1503	751 $\pm$ 328**	352 $\pm$ 525
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	9	1023 $\pm$ 1369	746 $\pm$ 436***	24 $\pm$ 576
	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	8	-7 $\pm$ 64	20 $\pm$ 18**	-9 $\pm$ 16
	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	31 $\pm$ 39	26 $\pm$ 16*	17 $\pm$ 30
Absorción (%) de ingesta)	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	9	22 $\pm$ 34	23 $\pm$ 16**	0 $\pm$ 27

Pacientes: 16 pacientes de SIC (11 con yeyunostomía y 5 con colon en continuidad). El paciente nº 3 se cree que tuvo yeyunostomía, pero se determinó que tenía un 30% de colon y se excluyó del análisis. Efecto del tratamiento: prueba de t de datos emparejados, tratamiento frente a estado basal. *p < 0,05, **p < 0,01, *** p < 0,001. Efecto en el seguimiento: prueba de t de datos emparejados: seguimiento frente a estado basal, todas no significativas p > 0,05.

Tabla 3. Peso húmedo de orina

	Grupos de pacientes	Pacientes totales (N)	Pacientes con efecto beneficioso	Estado basal día -3 a 0 media $\pm$ DE	Efecto del tratamiento (tratamiento menos estado basal) media $\pm$ DE	Efecto en el seguimiento (seguimiento menos estado basal) media $\pm$ DE
Peso húmedo (g/día)						
	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	8	1257 $\pm$ 339	680 $\pm$ 535**	11 $\pm$ 287
	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	1834 $\pm$ 663	461 $\pm$ 200**	-90 $\pm$ 281
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	10	1509 $\pm$ 595	725 $\pm$ 394***	30 $\pm$ 285

Pacientes: 16 pacientes de SIC (11 con yeyunostomía y 5 con colon en continuidad). El paciente nº 3 se cree que tuvo yeyunostomía, pero se determinó que tenía un 30% de colon y se excluyó del análisis. Efecto del tratamiento: prueba de t de datos emparejados, seguimiento frente a estado basal. *p< 0,05, **p< 0,01, ***p< 0,001. Efecto en el seguimiento: prueba de t de datos emparejados: seguimiento frente a estado basal, todas no significativas p>0,05.

Tabla 4. Energía: Excreción fecal, absorción absoluta y relativa

	Grupos de pacientes	Pacientes totales (N)	Pacientes con efecto beneficioso	Estado basal día -3 a 0 media $\pm$ DE	Efecto del tratamiento (tratamiento menos estado basal) media $\pm$ DE	Efecto en el seguimiento (seguimiento menos estado basal) media $\pm$ DE
Energía						
Fecal (kJ/día)	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	8	5800 $\pm$ 2919	-532 $\pm$ 1703	320 $\pm$ 1200
	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	4	5536 $\pm$ 2074	-1343 $\pm$ 916*	-997 $\pm$ 1713
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	8	5678 $\pm$ 2539	-1060 $\pm$ 1083*	-98 $\pm$ 1674
	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	6	5962 $\pm$ 3562	363 $\pm$ 2656	-800 $\pm$ 2958
Absorción (kJ/día)	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	7346 $\pm$ 2483	1027 $\pm$ 798*	907 $\pm$ 1146
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	9	6449 $\pm$ 2099	963 $\pm$ 1290*	452 $\pm$ 1211
Absorción (% de ingesta)	2. Pacientes de SIC con yeyunostomía terminal	10	6	50 $\pm$ 17	5 $\pm$ 20	-6 $\pm$ 12
	3. Pacientes de SIC con $\geq$ 50% de colon	5	5	57 $\pm$ 14	10 $\pm$ 7*	10 $\pm$ 17
	4. Pacientes de SIC con alto cumplimiento dietético	10	9	54 $\pm$ 14	8 $\pm$ 11*	3 $\pm$ 16

Pacientes: 16 pacientes de SIC (11 con yeyunostomía y 5 con colon en continuidad). El paciente nº 3 se cree que tuvo yeyunostomía, pero se determinó que tenía un 30% de colon y se excluyó del análisis. Efecto del tratamiento: prueba de t de datos emparejados, tratamiento frente a estado basal. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Efecto en el seguimiento: prueba de t de datos emparejados: seguimiento frente a estado basal, todas no significativas p > 0,05.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agonista de receptor de GLP-2 en la preparación de un medicamento para tratar un paciente de síndrome del intestino corto que presenta colon en continuidad, en el que el agonista de receptor de GLP-2 es [Gly2]hGLP-2 y está presente en una cantidad eficaz para potenciar la absorción intestinal por dicho paciente.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho paciente tiene al menos un 50% de colon en continuidad con el resto del intestino delgado.
3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho resto de intestino delgado tiene una longitud de al menos 25 cm.
- 10 4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicho resto de intestino delgado tiene una longitud de al menos 50 cm,
5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha potenciación de la absorción intestinal es una reducción del peso húmedo fecal.
6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha potenciación de la absorción intestinal es un aumento del peso húmedo de orina.
- 15 7. Un agonista de receptor de GLP-2 para uso en el tratamiento de un paciente de síndrome del intestino corto que presenta colon en continuidad, en el que el agonista de receptor de GLP-2 es [Gly2]hGLP-2 y está presente en una cantidad eficaz para potenciar la absorción intestinal en dicho paciente, a una dosis en el intervalo de 30 a 150 µg/kg/día.

Figura 1

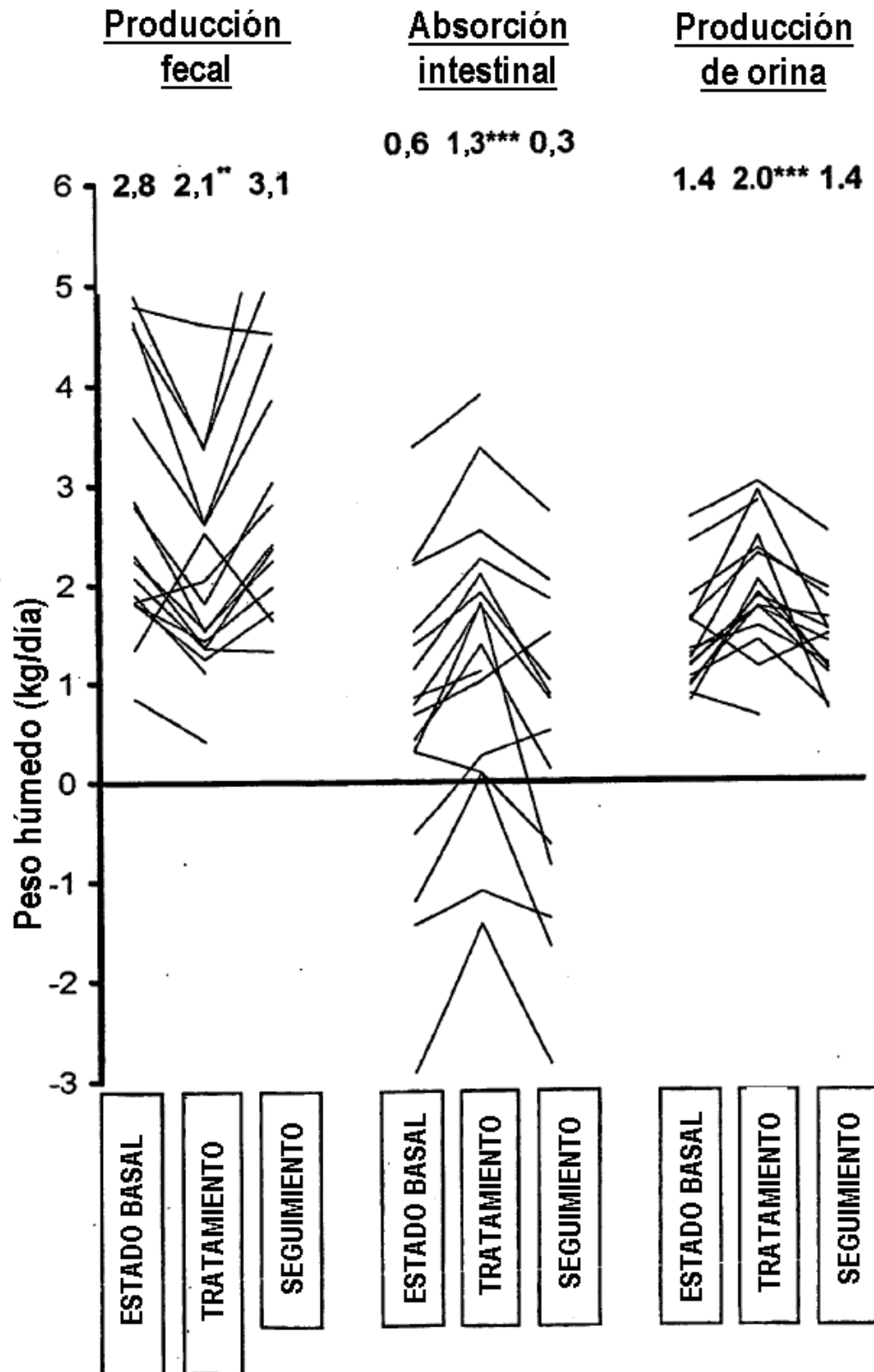


Figura 2

