

al², de la Emory University, de Atlanta, que en 2005 obtiene datos concluyentes que indican una acción diferente y única de 3 potentes péptidos: GH, GLP-2 resistente a la dipeptidil-peptidasa IV (DPP IV) y al KGF sobre las células de yeyuno, íleon y colon en ratas enterectomizadas con un 80% de intestino delgado resecao. Así el GLP-2 aumentaría la altura de las vellosidades del yeyuno y el íleon con un efecto superior a la GH y KGF, mientras que la GH y el KGF aumentarían la profundidad de las criptas del colon, y solamente el KGF tendría acción sobre las células productoras de moco de Globet y la expresión del TFF-3. A la luz de estos datos podemos considerar que la combinación terapéutica de 2 o 3 de estos péptidos podría ser superior a la administración individual.

En pacientes con SIC, sólo se han utilizado desde el punto de vista terapéutico 2 sustancias peptídicas con acción enterotrófica, como son la GH y el GLP-2.

Los tratamientos con GH en SIC empezaron en 1995 por el grupo de Wilmore en Boston poco después del descubrimiento en humanos del receptor de esta hormona en el intestino delgado. Aunque la GH estaba ya reconocida para otros usos, un hecho remarcable es la aprobación en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (noviembre de 2003) del uso terapéutico de una hormona sintetizada con tecnología recombinante (ZorbitiveTM) que aparece con la indicación especial de pacientes con SIC y nutrición parenteral³.

Actualmente se conocen 14 estudios sobre GH y SIC tratados con nutrición parenteral (2 de ellos en idioma chino y sin resumen en inglés). El número de pacientes es, en general, poco numeroso (menos de 12 por trabajo), excepto en 3 estudios del grupo de Wilmore. Es muy difícil hacer un balance de los resultados, habida cuenta del elevado número de variables que aparecen en estos grupos de estudio. Así, el uso de GH sola o con glutamina (oral o parenteral) y fibra soluble; la disparidad de dosis de GH (de 0,05 a 0,14 mg/kg/día, dosis baja y dosis alta, respectivamente); los distintos tipos de circuitos de SIC; la abundancia de pacientes con enfermedad de Crohn en el área anglosajona, etc. Por otra parte, los trabajos en que se usan dosis elevadas de GH evidencian efectos colaterales adversos y frecuentes. Una amplia revisión del tema en lengua inglesa informa⁴ que la única similitud entre todos los trabajos es la ausencia de mejoría significativa en la absorción de grasas. Un metaanálisis reciente de 2005⁵ en el que se incluyen 13 trabajos en los que se administró GH y dieta modificada con glutamina (con 258 pacientes adultos) ha demostrado que hay un efecto positivo sobre el peso corporal, peso de heces, masa magra, absorción de glúcidos y nitrógeno, además de la retirada parcial o total de NP. No se encuentra mejoría en la masa grasa, ni en la absorción de energía total ingerida, ni en la de grasas de la dieta.

El GLP-2 es un péptido con acción gastrointestinal descubierta recientemente con un 33% de su secuen-

cia homóloga al glucagón⁶. Su interés en este campo se debe a su potente acción intestino-trófica de tipo endocrino-paracrino. La síntesis de esta molécula resulta de la expresión del gen del glucagón en las células L de la mucosa intestinal, desde donde es liberado especialmente tras el contacto luminal con nutrientes no absorbidos. Además de estimular el crecimiento de la mucosa, con acción marcada sobre la proliferación celular en las criptas e inhibición de la apoptosis enterocitaria, el GLP-2 mejora las actividades de varias enzimas de la membrana luminal celular y enlentece el tránsito gástrico. Todo ello concuerda con el descubrimiento de la localización de su receptor a lo largo del intestino delgado y de su clonación reciente⁷. Por tanto, y en resumen, aumenta la capacidad intestinal para la absorción de nutrientes. Una vez liberado al torrente circulatorio, el péptido intacto es degradado rápidamente por una aminopeptidasa (DPP IV), lo que se ha intentado contrarrestar con la introducción de análogos sintéticos resistentes a la acción de esta enzima.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios refiere tratamiento con GH, mientras que el uso de GLP-2 aparece a partir de 2001. De los 3 estudios publicados en pacientes de SIC con yeyunostomías (de 8 a 10 pacientes por estudio) con una duración de 21 a 35 días, se puede deducir que el uso terapéutico tanto de GLP-2 nativo como de su análogo es positivo en mayor o menor grado, en los procesos de absorción de energía, agua en las heces, nitrógeno total, aumento de las vellosidades y celularidad de la mucosa intestinal. Es de resaltar la ausencia de efectos secundarios durante el tratamiento.

Previamente al primer estudio con GLP-2 en SIC, Jeppessen et al⁸, los mismos autores del primer estudio publicado, demostraron que los pacientes de SIC con yeyunostomías, y por tanto con resecciones de íleon y colon, presentaban valores muy bajos de GLP-2 circulante que no aumentarían después de comidas test (desayuno estándar), en relación con los controles⁹. Por esta circunstancia, se escogió a pacientes con yeyunostomías como representantes de todos los tipos de SIC, en estos primeros trabajos. Tenemos noticias de que se está llevado a cabo un ensayo clínico en fase III en Europa con un número elevado de pacientes de SIC, NP-dependientes y con diferentes circuitos. El análogo del GLP-2 utilizado sería resistente a la acción de la DPP IV mediante el cambio de un aminoácido terminal (sustituyendo la alanina por glicina).

Quedarían pendientes de determinar aspectos tales como el tipo de circuito de SIC idóneo, las dosis y pautas de administración adecuadas y la valoración de los efectos secundarios previsibles o desconocidos (pólipos en el colon).

De todos modos, y dada la acción del GLP-2 exclusiva para el tracto gastrointestinal, con énfasis en intestino delgado, sólo estamos en el inicio de una

nueva era en la que es previsible que surjan nuevos datos procedentes de los ensayos clínicos multicéntricos que podrán esclarecer aspectos impensables en este momento, ya sea como tratamiento aislado o en asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodlad R, Nighthingale J, Playford R. Intestinal adaptation. En: Nighthingale J, editor. Intestinal failure. London: GMC; 2001. p. 243-60.
2. Washizawa N, Gu LH, Gu L, Openo KP, Jones DP, Ziegler TR. Comparative effects of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), growth hormone (GH) and keratinocyte growth factor (KGF) on markers of gut adaptation after massive small bowel resection in rats. *J Parent Ent Natu*. 2004;28:399-409.
3. Thulesen J. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2), an intestinotropic mediator. *Curr Protein Pept Sci*. 2004;5:51-65.
4. Keating GM, Wellington K. Somatropin (Zorbtive™) in short bowel syndrome. *Drugs*. 2004;64:1375-81.
5. Matarese LE, Seidner L, Steiger E. Growth hormone, glutamine, and modified diet for intestinal adaptation. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1265-72.
6. Zhou Y, Wu XT, Yang G, Zhuang W, Wei ML. Clinical evidence of growth hormone, glutamine and a modified diet for short bowel syndrome: meta-analysis of clinical trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14:98-102.
7. Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, Rizkalla TB, Wang H, Demchyshyn L, et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Nat Acad Sci*. 1999;96:1569-73.
8. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Stenbaek B, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in Short-Bowel patients with no colon. *Gastroenterology*. 2001;120:806-15.
9. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut*. 2000;47:370-6.