



CARTAS AL DIRECTOR

Uso del ustekinumab en la enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de tres casos

Use of ustekinumab in inflammatory bowel disease. apropos of three cases

Sr. Director:

A pesar del desarrollo de fármacos inmunosupresores que controlan un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn, existen casos en los que la falta de respuesta o los efectos secundarios obligan a buscar nuevas alternativas de uso compasivo como natalizumab o ustekinumab. Debido a los pocos pacientes con enfermedad de Crohn tratados con ustekinumab fuera de ensayos clínicos presentamos a tres pacientes que han requerido su uso.

1. Mujer de 28 años con afectación ileal y patrón inflamatorio (A2 L1 B1 de la clasificación de Montreal) de comportamiento corticorresistente de 1 año de evolución. No presentó respuesta a azatioprina y tras la segunda dosis con infliximab desarrolló una psoriasis secundaria que obligó a su retirada. Dada la persistencia de actividad a pesar de la azatioprina se decidió iniciar ustekinumab a la dosis inicial de 90 mg repetida al mes y posteriormente cada 8 semanas. La mejoría de la clínica intestinal y dermatológica fue excelente a partir del tercer mes.
2. Varón de 37 años diagnosticado hace ocho años, corticodependiente con afectación ileocecal y patrón estenosante (A2 L2 B3). Tras sufrir una pancreatitis por azatioprina, se inició metotrexate con control parcial de la actividad sin poder retirar los esteroides. Tras mejoría inicial con infliximab, experimentó pérdida de respuesta sustituyéndolo por adalimumab con similares resultados. Se inició tratamiento con ustekinumab en el contexto de un ensayo clínico con buena respuesta, manteniéndose en remisión sin necesidad de corticoides. Cuatro meses después, y fuera ya del ensayo clínico, continúa en remisión.
3. Mujer de 55 años con afectación ileocólica y patrón inflamatorio de seis años de evolución (A2 L3 B1) que precisó ileostomía por estenosis colónica. Fue tratada

inicialmente con corticoides y azatioprina; sin embargo, la aparición de colestasis obligó a suspender este último sustituyéndolo por metotrexate que se retiró también por hepatotoxicidad. En esta situación se inicia Infliximab sin eficacia por lo que fue sustituido por adalimumab consiguiendo un menor número de cambios de bolsa (15/día) pero con altas necesidades de esteroides. Por este motivo se planteó el uso compasivo de ustekinumab a las dosis descritas previamente. Seis meses después, la paciente ha retirado los corticoides y mejorado su clínica aunque persiste la actividad biológica.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la subunidad p40 de las IL 12 y 23³. Su uso en la enfermedad inflamatoria no está definido a la espera del ensayo clínico fase III actualmente en marcha, pero podría suponer una alternativa a los fármacos actuales como lo demuestran los casos presentados. Las posibles indicaciones incluirían a los no respondedores primarios, pérdida de respuesta a varios anti-TNF o bien ante la presencia de efectos adversos graves (psoriasis, alopecia...) o en situaciones que suponen una contraindicación como esclerosis múltiple o insuficiencia cardíaca¹⁻⁴.

Los dos estudios fase III publicados hasta la fecha (Phoenix 1, Phoenix 2 y Accept) no aclaran cuál sería la dosis de inducción más adecuada en la enfermedad de Crohn. Ante la ausencia de datos se optó por utilizar como inducción los intervalos empleados en la psoriasis (0-1 mes) pero con las dosis administradas en la fase de manteniendo de dichos ensayos (90 mg/8 semanas).

Por tanto, a la espera de los resultados de los estudios pendientes, el ustekinumab podría representar una alternativa eficaz y segura en los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden, no toleran o que pierden respuesta a la terapia convencional.

Bibliografía

1. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:321-8.
2. Oya Cingoz Ustekinumab. Department of Molecular Biology and Microbiology, 1. Boston, MA USA: Tufts University School of Medicine; 2009.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a

human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.

- Sandborn WJ, Gasink C, Gao L, Blank M, Johans J, Guzzo C, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study of Ustekinumab, a Human Monoclonal Antibody to IL-12/23p40, in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results Through Week 22 From the Certifi Trial. *Gastroenterology*. 2011;140:5-109.

Cristina Pisabarro Blanco*, Begoña Alvarez Cuenllas, Maria Garcia Alvarado, Luis Vaquero, Elvira del Pozo Maroto

Aleida de Miguel, Mónica Sierra Ausin y Fernando Muñoz Nuñez

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: crispisa@gmail.com
(C. Pisabarro Blanco).

doi:10.1016/j.gastrohep.2011.12.001

Obstrucción intestinal por torsión axial y gangrena de divertículo de MECKEL gigante

Intestinal obstruction due to axial torsion and gangrene of a giant Meckel diverticulum

Sr. Director:

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del tracto gastrointestinal con una incidencia cercana al 2% de la población general. Normalmente es asintomático y supone un hallazgo incidental en laparotomías y autopsias, pero hasta en un 4% de los casos puede desarrollar complicaciones, siendo las más frecuentes la hemorragia, la obstrucción y la inflamación. La gangrena del divertículo de Meckel secundaria a su torsión axial es una complicación muy rara, con pocos casos descritos en la literatura médica, y resulta excepcional que además cause obstrucción intestinal^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 23 años de edad sin antecedentes médicos ni cirugías previas, que acude al servicio de urgencias por dolor abdominal de 2 días de evolución localizado en fosa ilíaca derecha e hipogastrio acompañado de importante afectación del estado general, vómitos y fiebre.

A la exploración presenta dolor abdominal generalizado aunque más intenso en fosa ilíaca derecha e hipogastrio con Blumberg positivo, defensa y peritonismo. La analítica muestra 23.300 leucocitos/ μ l con un 91% de neutrófilos. En la radiografía de abdomen se aprecia dilatación de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos. En la ecografía abdominal no se evidencian datos de apendicitis por lo que se realiza TC abdominal que demuestra dilatación de asas de intestino delgado con colapso de todo el marco cólico indicativo de obstrucción sin poder determinar la causa (fig. 1). Se interviene al paciente de urgencia mediante laparotomía media evidenciándose dilatación de asas de intestino delgado, torsión axial y gangrena de divertículo de Meckel a aproximadamente 80 cm de la válvula ileocecal que se además en su extremo distal se encuentra adherido a pared abdominal provocando una obstrucción mecánica por atrapamiento de asa ileal, el apéndice es normal (fig. 2). Se realiza diverticulectomía con endo-GIA y apendicectomía. La anatomía patológica confirma isquemia de divertículo

de Meckel de 6 cm de largo. Durante el post-operatorio el paciente presenta íleo reflejo que evoluciona favorablemente, y se le da el alta al noveno día de la cirugía.

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del tracto gastrointestinal. Fue descrito por primera vez por Fabricius Hildanus en 1598 pero no es hasta 1809 cuando Johann Friedrich Meckel describe su origen embriológico^{1,3}. Consiste en un saco ciego intestinal resultado de la obliteración incompleta de la parte proximal del conducto onfalomesentérico durante la quinta semana de gestación, que aparece en el borde antimesentérico del íleon, en los últimos 100 cm cercanos a la válvula ileocecal. Se trata de un divertículo verdadero porque contiene todas las capas de la pared del intestino delgado. Presentan un tamaño variable con una longitud media de 2,9 cm y un ancho medio de 1,9 cm, definiéndose como gigante cuando el divertículo de Meckel mide más de 5 cm de largo²⁻⁵. Se ha descrito un caso en un niño de 6 años² con un tamaño de 16 x 4 x 4 cm.

En un 50% de los casos el divertículo de Meckel contiene tejido heterotópico, generalmente gástrico, y con menos frecuencia pancreático, colónico y excepcionalmente duodenal⁶. Hasta en el 4% de los casos pueden desarrollarse complicaciones, siendo más frecuentes en hombres con una relación 2:1 con las mujeres^{1,7}. Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia, la obstrucción y la inflamación, que se presentan en el 50% de los casos en menores de 10 años. La hemorragia digestiva baja es la complicación más frecuente en el 25-50% de los casos y es más frecuente en

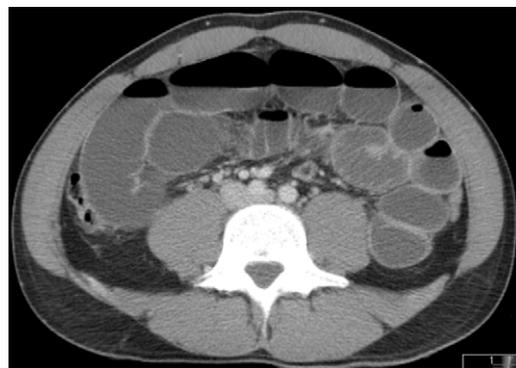


Figura 1 TC abdominal: dilatación de asas de intestino delgado.