



CARTA CIENTÍFICA

Debut de enfermedad inflamatoria intestinal secundaria a tratamiento con ixekizumab en paciente con psoriasis moderada de difícil manejo



Debut Of Inflammatory Bowel Disease Associated To Ixekizumab In Patient With Moderate, Difficult -To-Manage Psoriasis

Presentamos el caso de un varón de 42 años con antecedentes personales de tabaquismo, síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y, principalmente, psoriasis invertida de difícil control, por la cual había estado en tratamiento con múltiples fármacos biológicos como anti-TNF (etanercept, adalimumab), anti-IL12 y 23 (ustekinumab) o inmunomoduladores (metotrexato) que habían sido suspendidos por efectos adversos y/o intolerancia, actualmente en tratamiento con ciclosporina con respuesta parcial. Por ello, se inicia tratamiento con ixekizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL17). A las dos semanas de iniciar el tratamiento, el paciente comienza con dolor abdominal, fiebre y diarrea de hasta 10 deposiciones al día, ingresando en la planta de Digestivo donde se realizan pruebas complementarias: estudio microbiológico de las heces (*Clostridium difficile*, parásitos y coprocultivo negativos), hemocultivos (negativos) y colono-ileoscopia (con hallazgo de erosiones aftoides y úlceras profundas fibrinadas de forma parcheada desde recto a ciego, con afectación de los primeros 15 cm de íleon, todo ello muy sugerente de enfermedad de Crohn íleo-cólica) (fig. 1). Se tomaron biopsias que mostraron úlceras fisurantes, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polinuclear neutrófilo, criptitis con microabscesos crípticos y granulomas no necrotizantes, hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn (EC) en fase activa. Se inició tratamiento con corticoides sistémicos, con buena evolución y se realizó estudio de extensión con RMN que mostró afectación de todo el colon e íleon terminal. Resto de intestino delgado de aspecto normal. Posteriormente presentó un ingreso por diarrea secundaria a *Clostridium difficile*, que fue tratado satisfactoriamente con metronidazol. Actualmente, tras nueve meses de evolución, se encuentra en tratamiento con vedolizumab (iniciado por afectación endoscópica grave y criterios de corticodependencia).

La psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto EC como colitis ulcerosa (CU), son enfermedades



Figura 1 Hallazgos endoscópicos en íleon terminal: úlceras serpiginosas profundas y mucosa en empedrado.

inmunomediadas crónicas que van a compartir perfil genético y vías patogénicas, siendo la prevalencia de EII más elevada en los pacientes con psoriasis que en la población general¹.

Ixekizumab, al igual que secukinumab, son anticuerpos monoclonales frente a la IL-17 que han demostrado gran eficacia en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave y la artritis psoriásica. Sin embargo, en modelos murinos, el bloqueo de la IL-17 se ha asociado con un aumento de la permeabilidad intestinal, un desbalance entre linfocitos T-CD4 reguladores y efectores y una traslocación bacteriana que tiene como resultado la aparición y/o exacerbación de colitis².

Existen dos análisis *post-hoc* en 4.209 pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con ixekizumab en los que se identificaron 19 casos de EII (7 EC y 12 CU), destacando que 15 fueron casos «*de novo*»³.

En el trabajo de Armstrong A et al., se analizaron 5.898 pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con ixekizumab de los cuales menos de la mitad estuvieron expuestos al fármaco durante cuatro o más años. Como evento adverso (EA) relacionado con el tratamiento, 26 pacientes desarrollaron EII (7 EC, 18 CU y uno colitis sin clasificar), lo que representa menos de un 0,5% de los pacientes y la mayoría de los casos se produjeron en los dos primeros años de tratamiento⁴.

Por otro lado, en el reciente análisis de Langley RG et al., que incluyó 5.689 pacientes de 11 ensayos clínicos, se observaron EA en el 84% de los pacientes (graves en el 11,8%), siendo la mayoría infecciones oportunistas no graves, reacciones en el lugar de inyección o reacciones alérgicas. Tanto la frecuencia de EA como la mortalidad se incrementaban con el tiempo de exposición al fármaco, siendo ambas mayores a los dos años de tratamiento. En cuanto al riesgo conocido de EII, en este análisis los resultados fueron muy similares a lo reportado en otros trabajos, con un riesgo de desarrollar EC y CU a los tres años de exposición en torno a un 0,0 y 0,1 por 100 pacientes/año, respectivamente⁵.

Los casos descritos de EII secundarios al tratamiento con fármacos anti-IL17 suelen ser en su mayoría de tipo colitis ulcerosa y más frecuentes cuanto mayor es el tiempo de exposición al fármaco. Si bien, nuestro paciente debutó con EC en las primeras semanas de tratamiento. Por tanto, a pesar de que las tasas de EII en pacientes expuestos a ixekizumab son relativamente bajas (< 1%), es necesario destacar este riesgo, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo añadidos como son el tabaquismo (acorde al caso que presentamos) o la historia familiar de EII, y monitorizar estrechamente a estos pacientes durante el tratamiento^{1,5}.

Bibliografía

1. Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:983902.
2. Maxwell J, Zhang Y, Brown WA, Smith CL, Byrne FR, Fiorino M, et al. Differential roles for interleukin-23 and interleukin-17 in intestinal immunoregulation. *Immunity*. 2015;43:739–50.
3. Griffiths CEM, Hardin DS, Abreu MT, Sartor B, Xu W, Solotkin K, et al. Incidence of inflammatory bowel disease among Ixekizumab treated patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: data from 8 clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:AB412.
4. Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke WH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of Ixekizumab treatment for up to 5 years in adults patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17,000 patient-years of exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;10:133–50.
5. Langley RG, Kimball AB, Nakagawa H, Xu W, Pangallo B, Osuntokun OO, et al. Long-term safety profile of Ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:333–9.

Esther Merino Gallego*, Katherine Gómez Torres y Eva Martínez Amate

Hospital de Poniente | Hospital de Poniente de Almería, Almería, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: esthim@gmail.com
(E. Merino Gallego).