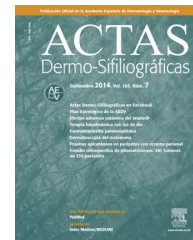




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Hidradenitis supurativa: nuevas oportunidades para una enfermedad dermatológica huérfana



Hidradenitis Suppurativa: New Opportunities for an Orphan Skin Disease

J.M. Carrascosa^{a,*}, J. Bassas^a y L. Puig^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

La hidradenitis supurativa (HS) se define como un proceso inflamatorio crónico, recurrente y debilitante originado en el folículo piloso. Habitualmente se presenta después de la pubertad en forma de lesiones inflamatorias dolorosas, profundas y de las zonas de predominio apocrino del tegumento cutáneo, más a menudo en las axilas, en la región inguinal y en la anogenital¹. A pesar de que la definición resulta poco concreta y el diagnóstico diferencial es potencialmente diverso, podemos afirmar que el diagnóstico es, precisamente, el menor de los problemas en esta enfermedad.

Es más que probable que el dermatólogo con experiencia clínica tenga presentes en su memoria varios casos graves de HS, casi siempre en pacientes jóvenes con un importante impacto en su calidad de vida. A menudo aquellos pacientes dejaron de acudir, quizás decepcionados por los resultados, con frecuencia parciales y no libres de morbilidad, de las acciones terapéuticas intentadas. El tratamiento médico resulta inefectivo en la mayoría de los casos, o las recaídas son rápidas y frecuentes. Las soluciones quirúrgicas, generalmente reservadas para estadios avanzados de la enfermedad, implican con frecuencia escisiones extensas que conllevan importantes secuelas y una elevada morbilidad. Podríamos afirmar, con escaso margen de error, que son pocos los dermatólogos que puedan atesorar una experiencia de resultados globalmente satisfactorios con estos pacientes.

En este contexto, el repaso de la literatura dermatológica reciente y de los programas de los congresos de la especialidad permite comprobar un creciente interés por la HS. Su origen, como ha ocurrido en otros procesos crónicos otrora repudiados o huérfanos de tratamiento, tiene su razón en la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas. No cabe duda de que la aparición de nuevas alternativas terapéuticas en procesos crónicos no resueltos despierta un lógico y lícito interés de los dermatólogos, que ven la posibilidad de desandar caminos insatisfactorios recorridos tiempo atrás.

En este punto, el nuevo interés por la enfermedad obliga a una reflexión sobre todas aquellas necesidades no cubiertas —quizás porque se consideró un esfuerzo excesivo para la recompensa esperada— y sobre si realmente las antes referidas nuevas perspectivas terapéuticas suponen realmente un salto cualitativo o solo un matiz cuantitativo.

Aunque el perfil epidemiológico de la HS es razonablemente claro: individuos jóvenes, preferentemente mujeres, con frecuencia en asociación con obesidad y tabaquismo¹, falta un dato fundamental para conocer cuál es el peso real de la enfermedad en nuestro país: la incidencia. Los estudios epidemiológicos realizados ofrecen un perfil que varía de forma considerable y ofrecen cifras de prevalencia que van desde un 0,05% (o incluso menos) en EE. UU.² hasta las de estudios europeos en los que, de forma más o menos coincidente, se ofrecen perspectivas en torno al 1%^{3,4}. Este último dato, de ser aplicable a nuestro medio supondría que cientos de miles de pacientes en nuestro país sufren los efectos de esta enfermedad. Sin embargo, las controversias no son despreciables: ¿puede considerarse de forma uniforme la prevalencia de todo el espectro de la enfermedad?, o por el contrario, a efectos de aquella, deberíamos priorizar las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com
(J.M. Carrascosa).

formas más graves, teniendo en cuenta la notable diferencia en pronóstico y evolución entre aquellas y las formas leves.

Ciertamente, la percepción subjetiva es que los casos graves e invalidantes existen y se muestran remisos a cualquier respuesta satisfactoria, pero no son frecuentes en la práctica diaria. En este caso, la evaluación certera de la incidencia de casos graves en nuestro medio permitiría conocer si aquella es limitada y coherente con lo contemplado en la práctica diaria o, por el contrario, resulta sorprendentemente alta lo que, por otro lado, indicaría que existen muchos casos en los que el dermatólogo no forma parte del itinerario clínico habitual.

Una segunda cuestión hace referencia a la clasificación de la enfermedad. La propuesta original de Hurley establece 3 niveles de gravedad en función de la presencia o no de cicatrices y la implicación de más o menos zonas dentro de un territorio. A pesar de su clara insuficiencia para los matices y para evaluar la respuesta, sigue siendo la empleada con mayor frecuencia por su simplicidad⁵. Existen otras propuestas cuantitativas que han sido desarrolladas por Sartorius et al.⁶. En esta última la diana principal es el recuento de nódulos, fístulas y cicatrices, lo que le permite prever su utilidad como instrumento para medir la gravedad y también la evolución con el tratamiento. En modificaciones posteriores se añadieron, de forma interesante, signos y síntomas tales como el olor o el dolor de las lesiones⁷. Sin embargo, considerando una puntuación determinada en el índice de Sartorius, resulta difícil saber si aquella es a costa del número de lesiones, de los territorios implicados o de la distancia entre lesiones, variables que probablemente tienen un peso distinto en el pronóstico e impacto de la enfermedad. Sin embargo, en los ensayos clínicos son necesarios índices dinámicos que reflejen bien la respuesta al tratamiento. Como respuesta a ello se han diseñado, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias, propuestas que reflejan la valoración global del médico en un momento concreto, conocidos como *Physician global assessment*⁸. En aquel la justificación del salto en la consideración de gravedad entre más o menos de 5 lesiones, o la correspondencia entre abscesos y nódulos serían discutibles aunque, ante la ausencia de referencias previas, es la práctica clínica la que refrendará o no su empleo. Otras propuestas potencialmente interesantes como el *Hidradenitis Suppurativa Severity Index* han sido empleadas en un número limitado de publicaciones, lo que impide su consideración como un índice de empleo estandarizado. Recientemente se ha propuesto el *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, desarrollado retrospectivamente a partir de los datos de un ensayo clínico con adalimumab, que tiene en cuenta el recuento de abscesos, nódulos inflamatorios y fístulas; la respuesta se define por una disminución en por lo menos un 50% en el número de las 2 primeras sin que aumente el número de fístulas⁹. En cualquier caso, a semejanza de lo que ocurre en el caso del PASI en psoriasis, este índice debe complementarse con valoraciones subjetivas por parte del paciente de síntomas relevantes, como el dolor o el mal olor y del impacto sobre su calidad de vida relacionada con la salud (por ejemplo mediante el *Dermatology Life Quality Index*).

Tampoco las cosas parecen claras en la patogenia de la enfermedad. El evento patogénico inicial —tampoco aceptado de forma uniforme— consiste en la oclusión de la parte

superior del folículo que conduce a una inflamación perifollicular histiocítica. Sin embargo, parece más que probable la implicación de una disregulación en el sistema inmunológico innato y adquirido, aunque no está en absoluto claro de qué manera. De este modo, mientras que algunos trabajos describen la inhibición de marcadores de la inmunidad innata como los *toll-like receptors* (TLR) 2,3,4 y 7, por el contrario, otros estudios han demostrado la sobreexpresión del TLR en las células inflamatorias del infiltrado^{10,11}. También han sido en ocasiones contradictorios los datos con respecto a los péptidos antimicrobianos, con sobreexpresión de *beta defensin 2*, *psoriasin* o *cathelicidin* en algunos trabajos e inhibición en otros^{12,13}. Estos datos permiten evidenciar bien una heterogeneidad idiosincrática en los pacientes con HS, bien una distinta expresión de los marcadores de inmunidad en función de los estadios evolutivos.

Por otro lado, se ha demostrado una expresión alterada de marcadores de la vía IL-12/23 y de TNF-alfa que justificaría, además, la respuesta observada en la clínica mediante fármacos que tienen como diana estas moléculas¹⁴.

Recientemente se ha propuesto que la HS podría formar parte del grupo de procesos definidos como enfermedades autoinflamatorias, caracterizados por episodios recurrentes de inflamación sin infección, presencia de autoanticuerpos o células T antígeno específicas, en las que se incluyen, por ejemplo, la fiebre mediterránea familiar, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral o el síndrome asociado a las criopirinas¹⁵.

Es probable que quede camino por profundizar en la predisposición genética de los pacientes con HS. En los últimos años aquella se ha identificado en aproximadamente el 5% de los pacientes debido a mutaciones heterocigóticas de las subunidades de la gamma secretasa¹⁶. La presencia de comorbilidades y la asociación con otros procesos inflamatorios tales como la enfermedad de Crohn, el síndrome SAPHO, el pioderma gangrenoso, las espondiloartropatías, la enfermedad de Fox-Fordyce, la queratitis intersticial o el síndrome queratitis-ictiosis-sordera, cuyo trasfondo genético es bien conocido, hace probable que se identifiquen en breve nuevos genotipos de HS¹⁷.

Pero sin duda la principal cuestión hace referencia a qué podemos ofrecer a los pacientes con este proceso inflamatorio crónico e invalidante, al menos en las formas graves. Es conocido el efecto beneficioso de medidas generales difíciles de implementar, tales como la pérdida de peso o el abandono del hábito tabáquico. En el capítulo terapéutico cabe destacar la publicación de revisiones sistemáticas recientes en las que se analiza de forma estricta la información disponible¹⁸⁻²¹. Mientras que la experiencia acumulada en terapia antibiótica —fundamentalmente clindamicina tópica, tetraciclina y combinaciones de clindamicina y rifampicina— y derivados de la vitamina A —en particular acitretino y en menor medida isotretinoína— es abundante aunque heterogénea, los resultados resultan discretos. Para otras alternativas terapéuticas, por el contrario, la experiencia es muy limitada, como también lo es el nivel de evidencia. Entre ellos se encuentran, por ejemplo, la terapia hormonal, los corticoides sistémicos, la ciclosporina A, la dapsona, la colchicina o la crioterapia. Otras propuestas como la terapia fotodinámica, el tratamiento con luz pulsada o el empleo de toxina botulínica deben su

puesto en la escalera terapéutica a un escaso número de publicaciones piloto.

Dentro del discreto panorama terapéutico de la enfermedad, las propuestas con terapia biológica con fármacos anti-TNF alfa, en particular con infliximab, adalimumab y, en menor medida con etanercept, se basan en estudios aleatorizados controlados con placebo y mejoran las perspectivas terapéuticas. Las tasas de respuesta (remisión del 50% de los signos y síntomas) son moderadas: 58% para adalimumab, 44% etanercept y 58% para infliximab en series clínicas y mejorías significativas entre el 9,6-17,6% para adalimumab y del 27% para infliximab en estudios clínicos aleatorizados —los criterios de respuesta y los tiempos para ello pueden variar de un estudio a otro²¹—. Recientemente se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos de adalimumab comparados con placebo^{22,23} que hacen suponer la posible aprobación de este fármaco —que sería el primero en la indicación de HS— por la FDA y la EMA. La experiencia con ustekinumab es muy limitada y se reduce a casos aislados¹⁸.

Sin embargo, incluso bajo estas nuevas propuestas, más de la mitad de los pacientes con formas graves de HS seguirán sin responder de forma satisfactoria. Por otro lado, el seguimiento de los pacientes tras la pauta terapéutica o incluso durante la misma demostrará una probabilidad elevada de recaídas —de entre el 43 y el 71%—, circunstancia que permite pensar que la terapia biológica representa en la HS un elemento adicional cuya relevancia viene subrayada por la mediocridad de las posibilidades previas.

Bajo esta perspectiva queda claro que la aproximación actual de la HS debe ser escalonada, en función de la gravedad y de diversos factores pronósticos, para lo cual necesitamos índices fiables capaces de reflejarlos, y multidisciplinaria. La puesta en marcha de tratamientos antimicrobianos, antiinflamatorios o biológicos, solos o combinados, puede permitir establecer estrategias quirúrgicas —curetaje, escisión total con cierre primario, por segunda intención o con reconstrucción con plastia, *deroofing* o láser CO₂—. Aunque estas últimas proporcionan, en el momento actual, el menor índice de recurrencias, no queda claro cuándo pueden ser útiles para disminuir la morbilidad.

La impresión es que nos encontramos en un estadio transitorio en el manejo de la enfermedad, en una colina en el camino que permite ver perspectivas aún lejanas pero prometedoras. En este punto la aparición de nuevas alternativas terapéuticas puede significar un impulso en la identificación e implementación de los vacíos en epidemiología, genética y etiopatogenia. A menudo, en medicina, esta situación, con la dedicación intelectual y de recursos que supone, acaba derivando en un salto cualitativo en el conocimiento y resultado final de la enfermedad.

En cualquier caso, valga este nuevo paso como refrendo para reconocer e identificar el problema, como justificación para organizar los recursos disponibles, evaluar la magnitud de la enfermedad y optimizar los circuitos disponibles. De este modo, los pacientes aquejados de HS, probablemente muchos de ellos alejados de los circuitos asistenciales y decepcionados de los resultados obtenidos, podrán beneficiarse de las mejores opciones disponibles y de los profesionales, en una aproximación multidisciplinaria, mejor preparados.

Tabla 1 Prioridades de investigación en hidradenitis suppurativa

Determinar cuál es el tratamiento oral más efectivo y seguro de la HS
Determinar el manejo idóneo de las exacerbaciones agudas de la HS
Evaluar el impacto de la HS y su tratamiento sobre los pacientes, desde el punto de vista físico, psicológico, económico, social y de calidad de vida
Determinar la eficacia del tratamiento biológico en la HS
Establecer el posible efecto del diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo sobre el curso de la enfermedad
Determinar el procedimiento quirúrgico óptimo: incisión y drenaje, escisión local o amplia
Establecer factores pronósticos en cuanto a la progresión de la enfermedad
Establecer el mejor tratamiento de las heridas posquirúrgicas: injertos, segunda intención, apósitos
Determinar el papel de los factores genéticos en la HS
Establecer el método de tratamiento óptimo para el dolor asociado a la HS

Adaptada de Ingram et al.²⁴.

En este sentido, siendo la HS una enfermedad dermatológica que requiere un tratamiento combinado médico-quirúrgico complejo y un seguimiento a largo plazo, el manejo de estos pacientes debería ser coordinado en el ámbito hospitalario por dermatólogos con un adecuado nivel de especialización y experiencia en el tratamiento biológico, que parece ser la mejor alternativa disponible actualmente de tratamiento médico. La creación de unidades o programas específicos permitirá centralizar el flujo de pacientes derivados por médicos de familia, pediatras, cirujanos, gastroenterólogos, ginecólogos y otros especialistas, protocolizar el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la HS y racionalizar la derivación a otros especialistas (cirujanos plásticos, cirujanos generales, internistas, endocrinólogos) cuando fuera necesaria su intervención. En este contexto se podrán establecer los necesarios registros nacionales e internacionales y participar en grupos de trabajo internacional que permitan dar respuesta a las prioridades en la investigación sobre HS (tabla 1)²⁴. El dermatólogo, en todo este recorrido, debería ser capaz de adoptar el liderazgo que le corresponde en esta empresa destinada a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por una enfermedad dermatológica en algunos casos devastadora, y hasta no hace mucho «huérfana» de tratamiento.

Bibliografía

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:539–61.
2. McMillan K. Hidradenitis suppurativa: Number of diagnosed patients, demographic characteristics, and treatment patterns in the United States. *Am J Epidemiol*. 2014;15:1477–83.
3. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:596–601.

4. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:412–9.
5. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: Surgical approach. En: Roenigh RRH, editor. *Dermatologic surgery.* New York: Marcel Dekker; 1989. p. 729–39.
6. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161:831–9.
7. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2003;149:211–3.
8. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:846–55.
9. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171:1434–42.
10. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol.* 2008;158:691–7.
11. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moysé D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: The role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol.* 2012;148:182–6.
12. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:966–74.
13. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: Pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol.* 2011;186:1228–39.
14. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:790–8.
15. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e187.
16. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JN. γ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: New insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:601–7.
17. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2:9–16.
18. Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: What does the evidence say? *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:283–91.
19. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168:243–52.
20. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2012;148:439–46.
21. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. EDF guideline on hidradenitis suppurativa/acne inversa. [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/DRAFT%20>
22. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. En: Abstract FC08.2.22nd Congress of the European Dermatology and Venereology (EADV) Meeting. 2014.
23. Safety and efficacy of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from first 12 weeks of PIONEER I, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Abstract #177 and 210. 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR), Copenhagen, Denmark; 2014. <http://www.nature.com/jid/journal/v134/n2s/full/jid2014340a.html>
24. Ingram JR, Abbott R, Ghazavi M, Alexandroff AB, McPhee M, Burton T, et al. The hidradenitis suppurativa priority setting partnership. *Br J Dermatol.* 2014;171:1422–7.