



HIDRADENITIS SUPURATIVA: SU TRATAMIENTO Y USO DEL INFLIXIMAB EV

La hidradenitis supurativa (HS) constituye una afección inflamatoria crónica, recurrente, que se presenta con nódulos dolorosos, comedones y trayectos fistulosos y con manifestaciones inflamatorias sistémicas con severo impacto en la calidad de vida de los pacientes. La HS puede presentarse asociada con Enfermedad de Crohn o artritis; estas últimas responden al tratamiento con fármacos inhibidores de TNF α , y en casos de coexistencia de HS con alguna de estas afecciones, se observó su mejoría luego de la utilización de anticuerpos anti TNF α monoclonales. Posteriormente, reportes de casos y estudios no randomizados destacaron la utilidad del tratamiento con Infliximab en pacientes con HS grave o moderada.

Un solo estudio controlado y randomizado completado por 33 de los 38 pacientes que participaron, en los que Infliximab se administró en forma intravenosa (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6), señaló la mejoría de los índices analizados (Dermatological Life Quality Index, dolor, score de severidad, physician global assesement). En este caso, la evidencia analizada en la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de COCHRANE, fue calificada como "moderada".

Para dar una idea clara de la significación clínica de la Hidradenitis Supurativa y la necesidad de su tratamiento se resume el trabajo original y la revisión del tema publicada por RE Achenbach y C Greco en la Rev. Argent. Dermatol. vol. 94 No.4 dic. 2013

Epidemiología

La HS predomina en la segunda y tercera décadas de la vida, en mujeres (3:1) post-puberales con una incidencia del 1 al 4% según los centros. La localización perianal parece ser más frecuente en los hombres. La severidad de la inflamación y la incidencia disminuyen con la edad, 0.5 % en pacientes de más de 55 años contra 1,4% en los de menos de 55.

Manifestaciones Clínicas

Son muy variadas tanto en la morfología de las lesiones como en los síntomas que ocasiona; posee una topografía específica: los sitios donde se encuentran las glándulas sudorales apócrinas (se localizan mayoritariamente en las axilas, áreas ano-genital, peri-umbilical y mama).

Si bien no es primariamente infecciosa, los antibióticos son un tratamiento de primera línea, posiblemente debido a sus efectos antiinflamatorios. La mitad de los pacientes poseen historia familiar de la enfermedad, a pesar que el diagnóstico es eminentemente clínico y relativamente sencillo, en algunos trabajos se ha notado un retardo en el diagnóstico de hasta doce años. La localización más frecuente es la axila (72%), seguidas por la perianal (32%), ingle (24%), mamaria e infra-mamaria (8%), pueden surgir en áreas de fricción como la nuca,

Comienza en ocasiones con sensación de ardor, prurito o calor local y luego aparecen los abscesos profundos, dolorosos, con orificios redondeados con necrosis, pero sin un punto central como en el forúnculo vulgar; son frecuentes y característicos los "dobles comedones", si ocurre coalescencia de las fístulas el área afectada semeja un "panal de abejas" con destrucción del tejido subcutáneo, músculo estriado, fascia, ganglios, uretra e intestino. Las exacerbaciones suelen durar de 7 a 14 días, con abundante secreción maloliente, dolor e inflamación del área comprometida. Las complicaciones pueden ser: estenosis del canal anal distal, afectación uretral, contracturas, anemia, úlceras crónicas con mayor incidencia de



carcinoma espinocelular; si se agrega el Virus de Papiloma Humano (HPV) el riesgo de carcinoma se multiplica por cuatro; sin embargo, no se observa esta complicación en axila y el período en que la HS precede al carcinoma espinocelular es de unos 25 años.

Etiopatogenia

La HS fue descrita por un cirujano francés Velpeau en 1839. En 1955 Shelley y Cahn observaron una glándula apócrina inflamada, en un estudio histopatológico por lo que se creyó durante años, que la inflamación de éstas era la causa primaria. En 1958, Anderson-Dockerty en 261 especímenes de cirugías no observaron inflamación glandular, salvo en casos muy severos, concluyendo que las glándulas apócrinas no eran fundamentales en la patogenia. Yu y Cook hallaron orificios foliculares dilatados con epitelio estratificado, delineando la dilatación y queratina en el infundíbulo, sugieren la secuencia de oclusión, dilatación, ruptura con extrusión a la dermis del contenido, mayor quimiotaxis con nuevos abscesos y recurrencia.

Se ha demostrado que los marcadores de la inmunidad innata se encuentran disminuidos en la piel lesional y no lesional, excepto la IL-10 que se eleva, a lo que se le atribuye una significación clave.

Existen familias con herencia autosómica dominante, en una familia china se halló una mutación en el locus 1p21 1-1q 25 sin gen específico.

Tratamientos

Ninguno es curativo por completo y si bien la cirugía se ha tenido como el tratamiento estándar, esta es sumamente agresiva y hasta mutilante en los casos severos, dado que se deben extirpar todas las glándulas apócrinas del área afectada, lo que no siempre es aceptado por los pacientes; los mejores resultados se logran en HS axila.

Se dispone de tres tipos de tratamiento: a) tópicos, b) drogas sistémicas y terapia biológica y c) la cirugía (incluyendo láser y terapia fotodinámica).

Tópicos: son los más estudiados, clindamicina: 1% dos veces / día durante 12 semanas, fracasa en nódulos, equivale a tomar 500 mg de tetraciclina.

Drogas sistémicas: antibióticos: clindamicina y rifampicina ambos 300 mg/d por 10 semanas. Si bien los antibióticos sistémicos aún son la primera opción de tratamiento para los casos moderados, en los severos (Hurley III) deberían ser reemplazados por los biológicos. Dapsona: poco útil. Retinoides: poca efectividad, parece actuar algo mejor la acitretina que la isotretinoína. Hormonas: antiandrógenos al igual que el finasteride con escasos resultados. Gluconato de zinc: 90 mg/d representa el doble de lo que la OMS sugiere, mejoraría a esta dosis la inmunidad innata. Inmunosupresores: en casos pos-trasplante hubo mejorías con tacrolimus, micofenolato mofetil y ciclosporina. Se ha utilizado la metformina con resultado pobre. Se pueden indicar antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para el dolor. **Terapia biológica: el más estudiado es hasta el momento el infliximab, indicado por analogía por su uso extenso en la enfermedad de Crohn, le seguirían en eficacia el adalimumab y luego el etanercept.** Reducen la inflamación más que "curar" la enfermedad, pueden preparar la lesión para ser operada al reducir su tamaño y supuración. Otros métodos: láser, toxina botulínica, radiofrecuencia, radioterapia y terapia fotodinámica.

Infliximab como su nombre lo indica es un anticuerpo monoclonal (la terminación mab corresponde a monoclonal antibody) con una potente acción antiinflamatoria. mediada por dos mecanismos de acción: la disminución del efecto del factor de necrosis tumoral, que es una



citocina generadora de inflamación producida por diversas células y promotora de la apoptosis (muerte celular programada) de linfocitos que se encuentran anormalmente activados y por ello generadores de inflamación.

El infliximab se utiliza para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la psoriasis.

Antes de su indicación el médico debe descartar la coexistencia de alguna infección latente o activa, especialmente tuberculosis, sida y hepatitis B y C que pueden agravarse con el tratamiento con infliximab.

Tratamiento psicológico acompañante : suele ser necesaria la buena relación médico-paciente en una enfermedad crónica que puede llegar a grave deterioro de la imagen corporal.

Cirugía: se reserva en general para casos graves-avanzados, agresiva con lenta recuperación y secuelas cicatrizales. No efectuarla "en brote", puede haber recaídas a distancia del área operada. Ya se mencionó el destechamiento de las fístulas en casos leves-moderados, con curetaje del trayecto fistuloso en el piso y brazos para eliminar el detritus que mantendría el proceso. Pueden combinarse los biológicos para reducir la inflamación y el volumen de la zona afectada y efectuar luego la cirugía ablativa.

(1) Referencias

- Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008;158:370-4.

- Fardet L, Dupuy A, Kerob D, Levy A, Allez M, Begon E, et al. Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:624-8.

- Moschella SL. Is there a role for infliximab in the current therapy of hidradenitis suppurativa? A report of three treated cases. *Int J Dermatol* 2007;46:1287-91.

- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-17.

- J.R. Ingram, P.N. Woo, S.L. Chua, A.D. Ormerod, N. Desai, A.C. Kai, K. Hood, T. Burton, F. Kerdel, S.E. Garner and V. Pigué Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating - GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* (2016) 174:970-78

- Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Pigué V. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010081.

DOI: 10.1002/14651858.CD010081.pub2.



(2) Referencias

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. *Hidradenitis Suppurativa. A comprehensive review. J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 539-561. [Links]
2. Hurley H. *Dermatologic surgery, principles and practice. New York. Marcel Dekker, 1989.* [Links]
3. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L y col. *Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol* 2003; 149: 211-213. [Links]
4. Sellheyer K, Krahl D. *What cause acne inversa (or hidradenitis suppurativa)? The debate continues. J Cutan Pathol* 2008; 35: 795-797. [Links]
5. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE y col. *What causes hidradenitis suppurativa? Exper Dermatol* 2008; 17: 455-472. [Links]
6. Nomura Y, Nomura T, Sakai K y col. *A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol* 2013; 168: 106-109. [Links]
7. Von Laffert M, Stade V, Wohirab J y col. *Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epitelial hiperplasia with very different saquelae. Br J Dermatol* 2011; 164: 367-371. [Links]
8. Ingram JR, Wood M, John B y col. *Absence of pathogenic γ -secretase mutation in a South Wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). Br J Dermatol* 2013; 168: 874-875. [Links]
9. Emelianov VU, Bechara FG, Glaser R y col. *Immunohistological pointers to a posible role for excessive cathelicidin (LL-37) expresión by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol* 2011; 166: 1023-1034. [Links]
10. Jemec GBE. *Biomarkers in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol* 2013; 168: 1151-1154. [Links]
11. Dréno B, Khammar JA, Brocard A y col. *Hidradenitis suppurativa: The role of deficient cutaneous innate immunity. Arch Dermatol* 2012; 148 (2): 182-186. [Links]
12. Jemec GBE. *Hidradenitis suppurativa. N Engl J Med* 2012; 12: 158-163. [Links]
13. Smith RC, Morton CA. *Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. BMJ* 2013; 346: 1212-1236. [Links]
14. Chu EY, Kovarik CL, Lee RA. *Lymphedematous verrucous changes simulating squamous cell carcinoma in long-standing hidradenitis suppurativa. Inter J Dermatol* 2013; 52: 806-812. [Links]
15. Wollina U, Tilp M, Meseg A y col. *Management of severe anogenital acne inversa (hidradenitis suppurativa). Dermatol Surg* 2011; 38 (1): 110-114. [Links]
16. Van der Zee HH, Prens EP, Boer J. *Derroofing a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 475-480. [Links]
17. Danby FW. *Commentary: Unroofing for hidradenitis suppurativa, why and how. J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 481-482. [Links]



18. Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic Interventions for hidradenitis suppurativa. What does the evidence say? *Am J Clin Dermatol* 2012; 13 (5): 283-291. [Links]
19. Shuja F, Chan S, Rosen T. Biologic Drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An Evidence Based Review. *Dermatol Clin* 2010; 28: 511-524. [Links]
20. Lee RA, Dommasch E, Treat J y col. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 563-573. [Links]
21. Zarchi K, Dufour DN, Gregor BE y col. Successful treatment of severe treatment of hidradenitis suppurativa with anakinra. *Arch Dermatol* 2013; 21: E1-3. [Links]
22. Van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: A case report. *Dermatology* 2013; 226: 97-100. [Links]
23. Achenbach RE. Fagedenismo geométrico. *Rev Argent Dermatol* [online]. 2013; 94 (3) [citado 2013-10-01], pp. 0-0. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851300X2013000300001&lng=es&nrm=iso. ISSN 1851-300X. [Links]