



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Terapéutica dermatológica

Tratamiento de la hidradenitis supurativa con ustekinumab



Treatment of hidradenitis suppurativa with ustekinumab

Marta Urech García de la Vega*, Lucía Turrión Merino,
Silvia Pérez Gala y Pedro Jaén Olasolo

Servicio Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Introducción

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como acné inversa, es una enfermedad caracterizada por la aparición de nódulos, abscesos y fístulas recurrentes en pliegues corporales ricos en glándulas apocrinas¹. Se trata de una enfermedad crónica cuya prevalencia estimada oscila entre el 0,05² y el 4%³ según las series, siendo la proporción de mujeres afectadas aproximadamente 3 veces superior a la de los hombres². El desarrollo de la enfermedad suele comenzar tras la pubertad y el pico de incidencia máxima se sitúa en torno a los 20-30 años¹. Los pacientes con HS ven alterada en gran medida su calidad de vida y su salud sexual⁴, independientemente del grado de afectación que presenten. El diagnóstico de la HS es fundamentalmente clínico, basado en la anamnesis y la exploración física del paciente¹. El grado de afectación clínica se puede medir con la escala de Hurley, siendo el grado I la presencia de uno o más abscesos, sin fistulización ni formación de cicatrices; el grado II la presencia de abscesos separados y recidivantes con fistulización y formación de cicatrices, y el grado III la presencia de múltiples abscesos interconectados por trayectos fistulosos y cicatrices en una misma área¹. Es importante realizar igualmente un cribado de las comorbilidades que se pueden asociar a este trastorno, como el acné vulgar o las otras enfermedades que conforman la «tétrada de oclusión folicular» (acné conglobata, sinus pilonidal y celulitis disecante del cuero cabelludo)¹, así como la obesidad y el

tabaquismo^{5,6}, ya que estos se asocian a un peor pronóstico de la enfermedad, así como a peor respuesta al tratamiento. En fases iniciales, el tratamiento suele consistir en antibioterapia por vía oral prolongada, pudiendo emplearse asimismo otros fármacos como isotretinoína, acitretina, inmunosupresores como la ciclosporina y el metotrexato o corticoterapia sistémica⁷. La cirugía se considera el mejor tratamiento cuando es posible llevarla a cabo, ya que puede ser curativa; sin embargo, se requieren extirpaciones amplias que con frecuencia pueden ser mutilantes⁸. Más recientemente, se han descrito casos con buena respuesta a tratamientos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α), los cuales suponen una opción prometedora para el futuro del tratamiento de esta incapacitante enfermedad⁸.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad a la subunidad p40 de las interleucinas (IL) 12 y 23, citocinas secretadas por las células presentadoras de antígeno activadas que participan en funciones inmunitarias⁹. Hasta la fecha se ha utilizado principalmente para el tratamiento de la psoriasis con o sin artropatía, aunque su uso está en estudio para otras enfermedades, como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn. Publicaciones recientes abogan por la eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la HS rebelde a terapéutica convencional. En este artículo se revisan los avances en el conocimiento de la patogenia de la HS hasta la fecha, el mecanismo de acción de ustekinumab y la evidencia publicada hasta el momento de la eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la HS.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.urech@gmail.com (M. Urech García de la Vega).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2015.02.007>

0213-9251/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hidradenitis supurativa: avances en la patogenia de la enfermedad

La HS es una enfermedad cuya patogenia aún no es bien conocida, aunque se reconocen en ella distintos mecanismos implicados, como son la disfunción del epitelio folicular, la presencia de infección crónica y las alteraciones genéticas y de la inmunidad del paciente. Aunque inicialmente se implicó a la glándula apocrina como responsable de la enfermedad¹, ya a principios de los años 90 estudios histológicos demostraron que la oclusión del folículo terminal por un tapón queratósico podía ser el evento inicial, produciéndose posteriormente una rotura del mismo. La extrusión de material queratínico, pelo y sebo a la dermis circundante desencadenaría una respuesta inflamatoria aguda y una abscesificación secundaria. Más tarde se describió la presencia de cambios psoriasiformes en la epidermis, más pronunciados en el epitelio folicular, así como de un infiltrado inflamatorio temprano acompañante, de predominio linfocítico y localizado en la zona perifolicular¹⁰.

La infección bacteriana tiene, por su parte, un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Existe cierta controversia sobre si se trata de la causa principal de la HS o más bien es un cambio secundario que favorece la cronificación de la misma. En cultivos de lesiones profundas de HS se han aislado, entre otras, cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*. Los estudios más recientes consideran, sin embargo, que su presencia es secundaria y, por tanto, no sería la causa de la enfermedad, sino un factor favorecedor de su cronificación^{1,8}.

Más recientemente, la observación de una buena respuesta clínica de la HS a tratamientos biológicos anti-TNF- α , como infliximab y adalimumab, ha llevado a la hipótesis de una posible alteración del sistema inmunitario, con un desbalance a favor de la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α en la patogenia de la enfermedad. Recientes estudios muestran que tanto la respuesta inmunitaria innata como la adquirida se encuentran alteradas en pacientes afectados de HS¹¹. En los pacientes con HS, se ha demostrado una mayor concentración de TNF- α tanto en la piel lesional como perilesional, así como en el suero, comparado con controles sanos¹¹⁻¹³. Por otra parte, en un reciente estudio de Schlapbach et al.¹⁴, se evaluó la presencia en piel lesional de 10 pacientes afectados de HS de IL-12, IL-23 e IL-17, comparándola con piel de controles sanos. Se comprobó que en pacientes afectados de HS la presencia en la dermis de IL-12, y especialmente de IL-23, es significativamente superior a la piel de controles sanos. Además, la IL-17 también está significativamente aumentada en la piel lesional, con incrementos en su expresión genética de hasta 30 veces los hallados en piel de controles sanos. Por otra parte, se comprobó una mayor presencia de linfocitos T helper productores de IL-17 (L-Th17) en la piel de pacientes con HS. Todos estos hallazgos parecen indicar un papel clave de la vía de la IL-23/Th17 en la patogenia de la enfermedad. Dicha hipótesis se ve además apoyada por la evidencia de que la IL-17 está implicada en los mecanismos de proliferación y diferenciación del queratinocito¹⁵, pudiendo ser, en parte, responsable de la formación del tapón queratósico infundibular que es el primer paso de la enfermedad.

En cuanto a la participación de la genética, diversos estudios epidemiológicos muestran una agrupación familiar de casos de HS con un patrón que indica herencia AD¹. Savva et al.¹⁶ recientemente han demostrado el papel de polimorfismos de nucleótido simple (PNS) en la patogenia de la enfermedad. Se denomina PNS a aquella variación puntual (generalmente de una sola base o de pocos nucleótidos) en la secuencia de ADN de un determinado gen, que se encuentra presente en menos de un 1% de la población (de lo contrario, se considera una mutación aislada). Estas variaciones en la secuencia de ADN pueden ocurrir en regiones codificantes o no codificantes, y pueden producir alteraciones en la función de las proteínas codificadas por ese locus. En pacientes con HS se han detectado PNS en la región promotora del gen del TNF- α , que influyen en la susceptibilidad para la HS e incluso en el curso clínico de la misma, hallándose que los pacientes portadores de dichos PNS presentan una enfermedad más grave y peor respuesta a tratamiento con anti-TNF- α .

Ustekinumab: estructura, mecanismo de acción y efectos adversos

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa dirigido contra la subunidad o porción 40 (p40) común de las IL-12 y 23. Su interacción bloquea la unión de estas IL a sus correspondientes receptores. La IL-12 está implicada a través de su receptor IL-12R beta 1 en la inmunidad innata, induciendo la diferenciación de linfocitos CD4+ hacia linfocitos T helper- 1 (LTh1)¹⁷. Estos linfocitos son productores de citocinas proinflamatorias de tipo 1, entre las cuales se encuentran el interferón gamma y el TNF- α . Además, la IL-12 estimula la activación de linfocitos T CD8+ y de células natural killer (CD16+/CD56+). Por su parte, la IL-23 se ha visto implicada en el establecimiento de inflamación crónica y en la producción de la citocina proinflamatoria IL-17, mediadora de la vía de los linfocitos Th17 implicada en numerosas enfermedades autoinmunes¹⁸.

Ustekinumab está aprobado por la European Medicines Agency desde 2009 para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas y desde 2013 también para artropatía psoriásica. Aunque no hay consenso al respecto, previo al inicio del tratamiento se recomienda la realización de serologías de virus de la inmunodeficiencia humana y virus de las hepatitis B y C, test de embarazo, así como cribado de infección tuberculosa latente con Mantoux/test Quantiferon y radiografía de tórax^{9,19}, de manera similar al resto de terapias con fármacos anti-TNF- α . Además, habrá que hacer en la anamnesis un cribado de factores de riesgo cardiovascular. A pesar de la ausencia de guías clínicas recientes para el seguimiento de pacientes en tratamiento con ustekinumab, de manera similar a otros tratamientos biológicos se valorará la realización periódica de análisis de sangre que incluyan pruebas de función renal y hepática, así como hemogramas y básico de orina, a las 4 semanas del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses¹⁹. En el caso de mujeres en edad fértil, se valorará además repetir periódicamente pruebas de embarazo, si no asume ningún anticonceptivo. Algunos autores recomiendan además repetir la prueba de Mantoux con periodicidad anual mientras se mantenga el tratamiento

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3220664>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3220664>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)