



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



LECTURA CRÍTICA

Adalimumab para el tratamiento de hidradenitis supurativa moderada a severa: estudio paralelo aleatorizado

Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial

Kimball AB¹, 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;157:846-855.

Comentario

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica recurrente de la piel, que compromete el folículo piloso en las áreas donde se encuentran glándulas apocrinas. Por lo general se desarrolla después de la pubertad, y se manifiesta con lesiones inflamatorias dolorosas, incluyendo nódulos, fístulas y abscesos. En la mayoría de los pacientes, las erupciones van acompañadas de un aumento del dolor y supuración a intervalos variables, que a menudo ocurren antes de la menstruación en las mujeres¹.

El tabaquismo es un factor reconocido de riesgo, tanto para el desarrollo de la HS, como para el desarrollo de una enfermedad severa. La obesidad es también un factor de riesgo, la mayoría de los pacientes tienen sobrepeso, y tanto el índice de masa corporal y el tabaquismo han sido directamente correlacionada con la gravedad de esta condición¹.

El primer caso publicado se trataba de un paciente con diagnóstico tanto de enfermedad de Crohn como de HS, que presentó mejoría de ambas entidades tras recibir infliximab. Posteriormente fueron publicadas diferentes series de casos clínicos con los mismos resultados. Aunque la etiopatología de la HS permanece en gran medida desconocida, lo que sí se sabe es que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina pro-inflamatoria muy importante, comprometida en muchos procesos inflamatorios cutáneos, no siendo

la HS la excepción en donde también se encuentra elevada la interleucina-1 β . Algunos pacientes responden muy bien y a largo plazo a las tetraciclinas, posiblemente debido a sus efectos anti-inflamatorios, al parecer y de acuerdo a una hipótesis en la cual lo anterior se produce debido a un bloqueo del TNF- α . Este es producido inicialmente e intracelularmente como pro-TNF- α , requiriendo la enzima convertidora del TNF- α para que lo convierta al TNF- α maduro. Esta enzima es una metaloproteinasa, y este tipo de enzimas son inhibidas por la doxiciclina².

En estudios recientes publicados se ha utilizado el infliximab y el etanercept (este último se ha comprobado que es inefectivo).

¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

Sí, este estudio evalúa la dosis más eficaz de adalimumab (ADA) para conseguir una respuesta clínica en pacientes con HS moderada a severa en la semana 16, siendo esta la variable principal, así como la necesidad de intensificación del tratamiento con una dosis más baja en la continuación del ensayo de etiqueta abierta, hasta la semana 52. Los 154 pacientes se dividieron en 3 grupos en una relación 1:1:1. Este ensayo doble ciego se divide en 2 periodos, el primero comprende 16 semanas, y pretende evaluar la eficacia de las diferentes dosis y pautas del tratamiento con ADA. El primer esquema; dosis de inducción 160 mg día 0, 80 mg semana 2 y mantenimiento 40 mg cada semana a partir de la semana 4; el esquema utilizado en psoriasis; dosis de inducción 80 mg día 0, 40 mg semana 2 y mantenimiento 40 mg cada 2 semanas a partir de la semana 4 o placebo.

La segunda parte es un ensayo abierto (*open-label*) que continua 36 semanas más. Al iniciar este periodo, todos los pacientes reciben ADA 40 mg cada 2 semanas (si el paciente pertenecía al grupo placebo, se realizaba una inducción con 80 mg). A partir de la semana 28 o 31, se evaluaba la necesidad de intensificar la dosificación de ADA a un esquema semanal si la respuesta era sub-óptima EMG-HS (≥ 3) o con empeoramiento. Lo que se pretende es evaluar la respuesta al bajar la dosis en los casos de tratamiento semanal y la necesidad de intensificación con esta dosis más baja.

Se incluyeron pacientes que tuvieran HS en más de 2 áreas anatómicas distintas durante más de 6 meses con un

puntaje, por lo menos moderado, de acuerdo a la EMG-HS (≥ 3), y que no hubieran recibido ningún tratamiento anti-TNF- α u otra terapia no biológica sistémica en el último mes.

El objetivo primario era evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzaran respuesta clínica definida como un puntaje en la EMG-HS de aclaramiento, compromiso mínimo o leve con al menos ≥ 2 grados de mejoría con respecto a la escala basal en la semana 16.

De los 142 pacientes que pasaron al grupo 2, 89 (63%) tuvieron una respuesta sub-óptima a las semanas 28 o 31 y, por ende, hubo necesidad de escalarles la terapia a 40 mg de ADA semanales (placebo $n=26$, ADA 40 mg; COS $n=33$, ADA 40 mg semanal $n=30$). De los 89 pacientes a los cuales se les incrementó la frecuencia en la dosificación, 13 (15%) lograron respuesta clínica en la semana 52.

¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

Sí, la aleatorización se realizó en forma centralizada siendo doble-ciego. Si los pacientes cumplían los criterios señalados de inclusión, se dividían en la semana 0 en 3 grupos, asignando 1:1:1 a cada brazo. Los 2 brazos de ADA (inducción 160/80 + mantenimiento 40 mg/semana o inducción 80/40 + mantenimiento 40 mg/COS) o placebo.

¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

Sí, todos los pacientes fueron valorados hasta el final del seguimiento, reflejándose adecuadamente en el flujograma del estudio (figura 2 del artículo) en donde se documentaron las exclusiones, retiros prematuros y los que completaron el estudio. Se realizó un análisis por «intención de tratar» en el que considerando los 2 periodos del ensayo (doble ciego y ensayo abierto), se incluían todos los pacientes asignados a tratamiento con ADA (dosis semanal como dosis COS) en la semana 0, como aquellos aleatorizados al brazo placebo y que entraban a la fase abierta a continuación.

¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

Sí, tanto en el periodo ciego de 16 semanas (periodo 1), como el periodo abierto de 36 semanas (periodo 2); todo el personal involucrado en el estudio (investigadores, patrocinadores, personal del sitio de investigación y pacientes permanecieron ciegos al grupo de tratamiento a lo largo del estudio). Para mantener el ciego, tanto el placebo como el ADA, se prepararon en jeringas idénticas y todos los pacientes recibieron el mismo número de inyecciones por cada sesión de aplicación.

¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

Sí, la aleatorización se estratificó de acuerdo a la clasificación de Hurley para HS, una escala que documenta tanto la actividad inflamatoria actual como la cicatrización pasada, en un rango que va desde un absceso solitario en la etapa primaria, hasta lesiones coalescentes con cicatrices y tractos fistulosos en la etapa terciaria. Se utilizó el *software web* Rando, sistema validado para la aleatorización. Los pacientes que tuvieran HS en más de 2 áreas anatómicas distintas durante más de 6 meses con un puntaje por lo menos moderado de acuerdo a la EMG-HS (≥ 3), y que no hubieran recibido ningún tratamiento anti-TNF- α u otra terapia no biológica sistémica en el último mes, se enrolaban por parte de sus médicos tratantes mediante una aleatorización central vía un sistema interactivo de voz-respuesta al igual que un sistema *web*-respuesta.

¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento?

Al considerarse que el objetivo primario de este estudio fue la respuesta clínica a la semana 16 (periodo 1), este se logró en el brazo de ADA semanal (17,6% con una diferencia vs. placebo 13,7%; $p=0,025$) frente a ADA COS (9,6% con una diferencia vs. placebo 5,6%; $p=0,25$) y a placebo (3,9%). Además, en un análisis *ad hoc* comparando la respuesta clínica de pacientes con esquema semanal vs. placebo, se encontró un mayor efecto frente a su correspondiente subgrupo para aquellos pacientes con estadios I y II de Hurley, fumadores en la actualidad, y con un índice de masa corporal mayor o igual a la mediana. En el periodo 2 (abierto) una proporción importante de pacientes perdió respuesta al ser pasado de dosificación semanal a COS del periodo 1 al 2. De los 142 pacientes que entraron al periodo 2, 89 (63%) tuvieron una respuesta subóptima a las semanas 28 o 31, y hubo necesidad de escalarles la dosis; de estos 13 (15%) presentaron respuesta clínica a la semana 52.

¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

Si, la HS es una entidad dolorosa y limitante, que afecta con una prevalencia en el hemisferio occidental al 1%, 3 veces más frecuente en el sexo femenino, generalmente jóvenes, frecuentemente asociada a obesidad y consumo de tabaco, sin mayores alternativas terapéuticas, efectivamente curativas y por ende generando sentimientos depresivos de estigmatización y minusvalía. Por lo tanto, el uso de tratamientos biológicos con unos resultados positivos en el control de los síntomas de la HS moderada a severa, los convierten en una alternativa válida y eficaz. Una limitación importante es que al ser un estudio de etiqueta abierta desde la semana 16 a la 52 con un tiempo de seguimiento corto y sin un poder suficiente, no fue posible evaluar el riesgo de aparición de eventos adversos serios conocidos del ADA, tales como tuberculosis, otras infecciones serias y trastornos desmielinizantes.

¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

Sí, hubo una mejoría numérica con la dosificación semanal de ADA utilizando la escala modificada de Sartorius ($p=0,097$), previamente validada para determinar la severidad de la HS con una con mejoría clínica significativa de los índices de dolor ($p=0,037$), productividad laboral ($p<0,001$), calidad de vida relacionada a la salud ($p=0,001$) y mejoría en índices de depresión ($p=0,015$).

¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Un estudio fase 3, multicéntrico doble ciego controlado con placebo (PIONEER II) evaluó la seguridad y eficacia durante 12 semanas de ADA en pacientes adultos ($n=326$) con HS moderada a grave³. Se seleccionaron pacientes con una historia de HS > 1 año, que tuvieran más de 3 abscesos o nódulos inflamatorios secundarios a HS en más de 2 zonas corporales con una de estas estadio Hurley II o III, y que no hubieran recibido nunca terapia biológica. Se aleatorizaron 1:1 para recibir ADA 160 mg en la semana 0, 80 mg a la semana 2 y 40 mg semanales desde la semana 4 hasta la 12 ($n=163$) o placebo durante 12 semanas ($n=163$). El objetivo primario era determinar la proporción de pacientes que lograran una respuesta clínica hidradenitis suppurativa (RCHiS) definida como una reducción > 50% del total de abscesos o nódulos inflamatorios sin incremento en el número de abscesos o fístulas con drenaje activo a la semana 12. Se encontró que el porcentaje de RCHiS del grupo tratado con ADA fue del 58,9 vs. 27,6% ($p<0,001$) de aquellos en el grupo placebo. Los eventos adversos fueron similares para ambos grupos (ADA 57,7 vs. placebo 66,9%).

Otro estudio fase III (PIONEER I) multicéntrico doble ciego controlado con placebo realizado en una población similar al del PIONEER II en pacientes adultos ($n=307$) con HS moderada a grave, pero esta vez el periodo de seguimiento fue de 36 semanas, aunque solo hay datos reportados de las primeras 12 semanas⁴. Se aleatorizaron 1:1 para recibir ADA 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales desde la semana 4 hasta la 12 ($n=153$) o placebo durante 12 semanas ($n=154$). Se utilizó el mismo objetivo primario anterior (determinar la proporción de pacientes que lograran una RCHiS definida como una reducción > 50% del total de abscesos o nódulos

inflamatorios, sin incremento en número de abscesos o fístulas con drenaje activo a la semana 12). Se encontró en la semana 12, significativamente, más pacientes tratados con ADA (41,8%), comparativamente al placebo (26%) obtuvieron una RCHiS ($p<0,01$). No hubo diferencias entre ambos grupos frente a los objetivos secundarios, y los eventos adversos fueron similares (ADA 52,9 vs. placebo 61,8%).

Hay estudios con tamaños muestrales más pequeños⁵, con esquemas de tratamiento y periodos de seguimiento diferentes, pero con resultados en consonancia con los analizados previamente, que permiten inferir que el uso del ADA es eficaz en el manejo de la HS moderada a grave, permitiendo mejorar la calidad de vida, y con perfiles de seguridad aceptables en los pacientes afectados por esta entidad.

Bibliografía

1. Pedraz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:101-10.
2. De Paiva CS, Corrales RM, Villareal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res.* 2006;83:526-35.
3. Jemec GBE, Gottlieb A, Forman S, Giamarellos-Bourboulis E, Reguiai Z, Gu Y, et al. 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: Poster presented at: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. March 20-24 2015, San Francisco, CA.
4. Kimball AB, Zouboulis CC, Armstrong AW, Korman N, Crowley JJ, Lynde C, et al. Safety and efficacy of adalimumab with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from first 12 weeks of PIONEER I, a phase 3 randomized placebo-controlled trial. En: Poster presented at: 44th Annual European Society of Dermatological Research (ESDR) Meeting. September 10-13 2014, Copenhagen, Denmark.
5. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Agudo M, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2009;145:580-4.

J.R. Márquez Velásquez

*Instituto de Coloproctología ICO, Clínica Las Américas,
Medellín, Colombia*

Correo electrónico: juanmarquezv@gmail.com

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2015