



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL BREVE

Respuesta parcial de etanercept en el tratamiento de la hidradenitis supurativa

C. López-Martín*, B. Tortajada Goitia, V. Faus Felipe, A. Gómez Sánchez, F. Ferrer Soler y M. Garrido Siles

Servicio de Farmacia, Agencia Sanitaria Pública Hospital Costa del Sol, Marbella, España

Recibido el 21 de mayo de 2010; aceptado el 4 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 8 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Hidradenitis
supurativa;
Indicación fuera de
ficha técnica;
Biológicos inhibidores
del factor de necrosis
tumoral (Anti-TNF)

Resumen

Objetivo: Revisión del tratamiento de la hidradenitis supurativa y papel de etanercept en términos de eficacia y seguridad.

Métodos: Estudio descriptivo transversal retrospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de hidradenitis supurativa tratados con etanercept (indicación fuera de ficha técnica) hasta junio de 2009. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tratamientos anteriores y posteriores a etanercept, respuesta, efectos adversos, duración y motivo de suspensión.

Resultados: Como primera línea de tratamiento se emplearon antibióticos, anticonceptivos, corticoides, isotretinoína o sulfonas orales. Ante la falta de respuesta mantenida se solicitó el uso de etanercept. Fue bien tolerado, pero únicamente permitió obtener una mejoría inicial, por lo que fue suspendido. Las siguientes opciones que se emplearon incluyeron corticoides, antibióticos, isotretinoína, anticonceptivos, inmunosupresores y antiandrógenos. Los pacientes tratados con adalimumab e infliximab como alternativa presentaron reactivación de las lesiones. Como última opción se plantea el tratamiento quirúrgico. Actualmente, la mayoría de los pacientes están en terapia de mantenimiento con tratamientos orales.

Conclusiones: El tratamiento de la hidradenitis supurativa se basa en antibióticos, corticoides o anticonceptivos con los que se obtiene un control transitorio de la enfermedad. El etanercept es bien tolerado, pero su eficacia se limita a una mejoría inicial. Se han obtenido resultados similares con infliximab y adalimumab. La cirugía permite obtener un control en la zona intervenida. Por tanto, el papel de los anti-TNF en el tratamiento de la hidradenitis supurativa es controvertido.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Etanercept;
Hidradenitis
suppurativa;

Partial response to etanercept in the treatment of hidradenitis suppurativa

Abstract

Objective: To review the treatment of hidradenitis suppurativa and the role of etanercept in terms of efficacy and safety.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmen_lopez_martin@hotmail.com (C. López-Martín).

Indication not included in the Summary of Product Characteristics; Biological tumor necrosis factor (TNF) inhibitors

Methods: Descriptive, cross-sectional, retrospective study. Patients diagnosed with hidradenitis suppurativa who were treated with etanercept (indication not on its Summary of Product Characteristics) until June 2009 were included in the study. The study variables were: age, sex, treatments before and after etanercept, response, adverse effects, duration and reason for stopping treatment.

Results: Antibiotics, contraceptives, corticosteroids, isotretinoin or oral sulfones were used as the first-line treatment. When patients no longer responded to these treatments, the use of etanercept was requested. It was well tolerated but it only led to an initial improvement. It was, therefore, suspended. The options employed included the following: corticosteroids, antibiotics, isotretinoin, contraceptives, immunosuppressive drugs and antiandrogens. Patients who were treated with adalimumab and infliximab as an alternative treatment found that their lesions flared up. Surgery was considered as a last option. At present, the majority of patients are undergoing maintenance therapy with oral treatments.

Conclusions: The treatment of hidradenitis suppurativa is based on antibiotics, corticosteroids or contraceptives. These are able to control the disease temporarily. Etanercept is well tolerated but it only results in an initial improvement. Similar results have been found with infliximab and adalimumab. The affected areas can be controlled with surgery. Therefore, the role of TNF inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa is controversial.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hidradenitis suppurativa (HS) es un trastorno inflamatorio crónico y recurrente de las glándulas apocrinas caracterizado por la presencia de nódulos foliculares profundos y dolorosos, pápulas, pústulas y abscesos, localizados principalmente en axilas, ingles y región perianal^{1,2}. La enfermedad es de curso variable, siendo frecuente la evolución de las lesiones a fibrosis, supuración, deformaciones e hipertrofia³.

La prevalencia de la HS se sitúa en torno a un 1-4%^{1,4}. Afecta en mayor medida a mujeres que a hombres, con un ratio de 3:1. Se manifiesta generalmente entre la pubertad y los 40 años, con una edad media de aparición de 23 años⁴.

La etiología y patogenia de la HS es desconocida. Se considera que la enfermedad se desarrolla a partir de la oclusión del folículo piloso como consecuencia de un defecto en la maduración de estas células que impide la descamación del epitelio folicular. La foliculitis oclusiva resultante desencadena una reacción inflamatoria con destrucción tisular y daño epitelial. Frecuentemente aparecen infecciones bacterianas agravando la situación¹.

El tratamiento de la HS es complejo, no existen tratamientos específicos para esta enfermedad, y los empleados actualmente no son, en la mayoría de los casos, efectivos^{2,5}. Antibióticos, corticoides, inmunosupresores, retinoides, antisépticos tópicos y antiandrógenos constituyen el principal tratamiento para los estadios tempranos de la enfermedad⁴. Sin embargo, su eficacia terapéutica limitada a medida que la enfermedad progresa, hace necesario el empleo de otras alternativas⁴.

En este contexto, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), aparecen como una alternativa para el tratamiento de pacientes con HS moderada-severa⁶. Sin embargo, todavía no existen datos concluyentes sobre la eficacia de estos fármacos en la HS⁷⁻⁹.

En este trabajo nos hemos centrado en el papel de etanercept, un anti-TNF con indicaciones aprobadas para

el tratamiento de enfermedades de origen autoinmune¹⁰. Diversos estudios ponen de manifiesto su eficacia en el tratamiento de la HS¹¹⁻¹⁴. Otros, en cambio, muestran un papel limitado de etanercept en el tratamiento de esta enfermedad^{5,15}. Por esta razón, hemos querido estudiar la efectividad del tratamiento con etanercept en la HS en 6 pacientes tratados en el Hospital Costa del Sol (Marbella).

Métodos

Es un estudio descriptivo transversal retrospectivo en un hospital de nivel 2. El ámbito territorial del hospital es el Distrito Sanitario de la Costa del Sol que cuenta con 358.433 habitantes (datos censales del 1 de enero de 2008).

Los pacientes se seleccionaron a través del programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia. Se realizó una búsqueda de las dispensaciones de etanercept asignadas al servicio de dermatología hasta junio de 2009 para su uso en indicaciones no aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El diagnóstico de estos pacientes se confirmó en la historia clínica, identificando 6 pacientes que habían recibido etanercept para el tratamiento de la HS.

Tabla 1 Características de los pacientes objeto de estudio

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo desde el diagnóstico de HS (años)
1	25	Femenino	12
2	47	Masculino	18
3	48	Masculino	6
4	25	Femenino	3
5	32	Masculino	1
6	20	Masculino	3

HS: hidradenitis suppurativa.

Tabla 2 Tratamientos posteriores al uso de etanercept

N.º de paciente	Tratamientos posteriores a etanercept				
1	ETN	IFX	ADA	AZA	ACO
2	ETN	ISO	CO	F	ADA
3	ETN	AB, CO, drenaje			
4	ETN	ACO			
5	ETN	CI	ADA		
6	ETN	AB	CO	IFX reactivación	

ADA: adalimumab; AB: antibióticos orales; ACO: anticonceptivos orales; azatioprina; CI: corticoides infiltrados; CO: corticoides orales; F: finasterida; IFX: infliximab; ISO: isotretinoína.

Las variables recogidas son edad, sexo, tratamientos anteriores y posteriores al uso de etanercept, tanto quirúrgicos como farmacológicos, dosis utilizadas de etanercept, respuesta terapéutica, tiempo transcurrido hasta la evaluación de la respuesta, efectos adversos relacionados con la medicación, duración de tratamiento y motivo de suspensión.

Resultados

Se identificaron 6 pacientes tratados y en seguimiento por HS en el Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol (Marbella) (tabla 1).

En ningún caso se utilizó etanercept como primera línea de tratamiento. Se empleó en segunda línea (un paciente), en tercera línea (3 pacientes), en quinta línea (un paciente) y en sexta línea (un paciente).

Como primera línea se emplearon antibióticos, corticoides, anticonceptivos, isotretinoína y sulfonas orales. En ninguno de los pacientes se consiguió mantener el control de la enfermedad y evitar la aparición de nuevas lesiones con estos tratamientos convencionales. Sí fueron útiles en el tratamiento de las exacerbaciones o bien permitieron obtener una mejoría inicial transitoria en alguno de los pacientes. La relación de pacientes, tratamientos anteriores a etanercept y respuesta, entendida como control de la infección aguda en el caso de los antibióticos orales y como mejoría inicial en el resto de los tratamientos, se muestra en la figura 1.

Ante la falta de respuesta mantenida con las anteriores alternativas se planteó el tratamiento con un factor modulador de la respuesta inflamatoria. Se administró etanercept a una dosis inicial de 100 mg/semanales subcutáneos. En 2 pacientes esta dosis se redujo a 50 mg/semana tras una mejoría inicial evaluada a las 16 y 20 semanas, respectivamente. Uno de estos 2 pacientes, tras una semana a dosis de 50 mg/semana, presentó una reagudización de la enfermedad por lo que volvió a la dosis inicial de 100 mg/semanales.

En 4 de los pacientes se obtuvo una mejoría inicial presentando nuevas lesiones en un tiempo que osciló entre 3 y 8 meses. En los otros 2 pacientes no se experimentó mejoría alguna por lo que se les consideró como no respondedores.

Los tratamientos que se han utilizado posteriormente al uso de etanercept, exceptuando el tratamiento actual, se muestran en la tabla 2.

Actualmente, 4 de los pacientes están recibiendo el tratamiento que tenían antes de empezar con etanercept, 3 de ellos sin lesiones y uno de ellos presentando supuración en las lesiones.

Cuatro de los 6 pacientes han sido tratados además con otros anti-TNF, adalimumab e infliximab, pudiendo afirmar que todos los casos han presentado actividad inflamatoria en las lesiones.

Dos de los pacientes han sufrido reacciones adversas relacionadas con la medicación. El primero ha presentado anemia relacionada con las sulfonas, gastritis por azatioprina y angioedema, taquicardia y dolores articulares asociados al tratamiento con infliximab. El segundo presentó mastitis y episodios presincoales asociados al uso de adalimumab.

Adicionalmente, el 66% de los pacientes han recibido tratamiento quirúrgico. De éstos, el 50% lo hizo antes del tratamiento con etanercept. La cirugía no fue una opción eficaz en el 25% de los casos, mientras que en el 75% sí se obtuvo una mejoría de la zona tratada. El 33% de los pacientes que no ha recibido tratamiento quirúrgico está a la espera de ser intervenido.

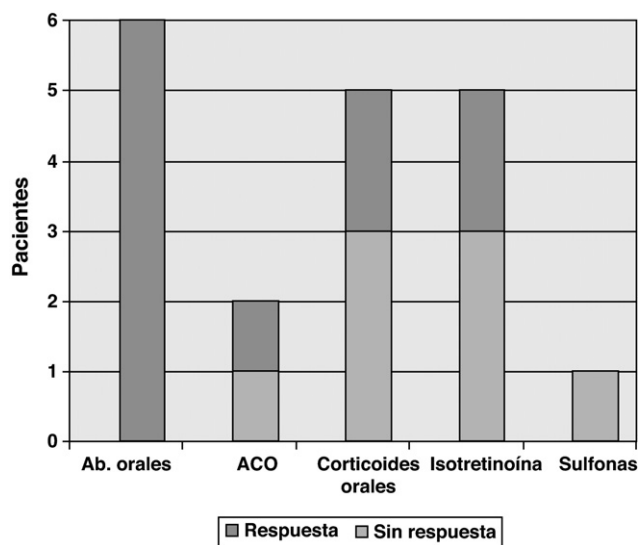


Figura 1 Tratamientos previos a etanercept y respuesta. Ab orales: antibióticos orales; ACO: anticonceptivos orales.

Discusión

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto el hecho de que no existe una terapia eficaz para el tratamiento de la HS. Todos los pacientes han seguido un tratamiento similar con resultados semejantes.

Como primera línea de tratamiento, destaca el empleo de antibióticos, anticonceptivos, corticoides, isotretinoína y/o sulfonas orales que permitieron obtener una mejoría inicial y transitoria de las lesiones. En ninguno de los casos se consiguió un control adecuado ni se evitó la aparición de nuevas lesiones. Los antibióticos orales sí son eficaces en el tratamiento de la infección aguda.

Etanercept se utilizó para el tratamiento de la HS tras la utilización de al menos una primera línea de tratamiento. Fue bien tolerado pero sólo permitió obtener una mejoría inicial de las lesiones, lo que obligó a su suspensión tras una duración de tratamiento variable en función del paciente.

Tras el fracaso del tratamiento, las terapias sucesivas difieren en función del paciente. Algunos de los casos fueron tratados con otros anti-TNF como infliximab o adalimumab obteniéndose una respuesta similar a la obtenida con etanercept.

Actualmente, la mayoría de los pacientes está recibiendo el tratamiento previo a la utilización de etanercept, basado en antibióticos, corticoides o anticonceptivos orales.

La cirugía se presenta como una alternativa en los pacientes con HS que no consiguen el control de su enfermedad con tratamiento farmacológico. Sin embargo, la eficacia de este procedimiento queda restringida a la zona intervenida.

A la vista de los resultados obtenidos y los publicados en la bibliografía, el papel de etanercept en el tratamiento de la HS es controvertido. Autores como Trent et al⁶ y Cusack et al¹⁴ ponen de manifiesto la eficacia de etanercept en pacientes con HS. Otros autores muestran una eficacia limitada en el tratamiento con etanercept. Lee et al⁵ concluyen su estudio indicando la mínima evidencia clínicamente significativa de la eficacia de etanercept. En el estudio de Pelekanou et al¹¹ hay una falta de respuesta en 1/3 de los pacientes (n = 10) y precisan retratamiento todos aquellos que obtuvieron una respuesta inicial. Giamarellos et al¹² en un estudio abierto en fase II sobre la seguridad y eficacia de etanercept en la HS obtiene una buena respuesta en el control inicial de la enfermedad y mencionan la necesidad de desarrollar ensayos controlados para determinar la eficacia de etanercept en la HS.

Cabe destacar como limitaciones del estudio el no utilizar índices que permitan valorar de manera objetiva la respuesta al tratamiento, lo que ha incapacitado la

posibilidad de ampliar el tamaño muestral con los resultados procedentes de otros hospitales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stewart EG, Margesson LJ, Danby FW. Uptodate. Pathogenesis, clinical features and diagnosis of hidradenitis suppurativa. 2010. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
2. Stewart EG, Margesson LJ, Danby FW. Uptodate. Treatment of hidradenitis suppurativa. 2010. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
3. Howes RJ, Barlow M. The evidence base and rationales for the use of anti-TNFa biologic drugs for the treatment of Hidradenitis Suppurativa: an advocacy report from the Hidradenitis Suppurativa Foundation, Inc. May 9, 2007.
4. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther.* 2004;17:50–4.
5. Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. Prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:565–73.
6. Trent JT, Kerdel FA. Tumor necrosis factor alpha inhibitors for the treatment of dermatologic diseases. *Dermatol Nurs.* 2005;17:97–107.
7. Moul D, Korman N. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatology.* 2006;142:1110–2.
8. 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.
9. Harde V, Mrowietz U. Treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:139–41.
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
11. Pelekanou A, Kanni T, Savva A, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Kotsaki A, et al. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase II prospective trial. *Exp Dermatol.* 2010;19:538–40.
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatology.* 2008;158:567–72.
13. Henderson Jr RL. Case reports: treatment of atypical hidradenitis suppurativa with the tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein etanercept. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:1010–1.
14. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2006;154:726–9.
15. Poulin Y. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient who failed to respond to etanercept. *J Cutan Surg.* 2009;13:221–5.