



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



## Experiencia clínica del uso de adalimumab en el manejo de la hidradenitis supurativa. Comparando las tasas de respuesta con la enfermedad de Crohn

B. Moyano<sup>a</sup>, A. Clemente<sup>b</sup>, I. Marín-Jiménez<sup>b,c</sup> y A. Martorell<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, España

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

### PALABRAS CLAVE

Hidradenitis supurativa;  
Hidrosadenitis supurativa;  
Acné inverso;  
Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Adalimumab

### KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;  
Hidrosadenitis suppurative;  
Inverse acne;  
Inflammatory bowel disease;

**Resumen** La reciente aprobación de adalimumab como el primer tratamiento con indicación para el manejo de la hidradenitis supurativa ha supuesto un antes y un después en el control de esta patología inflamatoria crónica. Dada la carga inflamatoria de esta enfermedad cutánea, en los últimos años se han comparado la hidradenitis supurativa y la enfermedad inflamatoria intestinal, en especial con la enfermedad de Crohn, hasta el punto de considerarse la enfermedad dermatológica como “la enfermedad de Crohn de la piel”. Estas 2 enfermedades inflamatorias crónicas presentan un grado de similitud lo suficientemente importante como para plantearse si la respuesta terapéutica sobre la base de su carga inflamatoria podría ser también comparable. En el presente trabajo se pretende analizar la eficacia de adalimumab en la hidradenitis supurativa frente a una patología realmente comparable, la enfermedad de Crohn, con el fin de valorar las tasas de respuesta terapéutica y establecer conclusiones con respecto al éxito terapéutico obtenido en esta invalidante enfermedad cutánea.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Clinical experience of the use of adalimumab in the management of hidradenitis suppurativa. Comparison of response rates with Crohn disease

**Abstract** The recent approval of adalimumab as the first treatment to be approved for the management of hidradenitis suppurativa has represented a before and after in the control of this chronic inflammatory disease. Given the inflammatory burden of this cutaneous disease, in the last few years hidradenitis suppurativa has been compared with inflammatory bowel disease, particularly with Crohn disease, to the point of considering hidradenitis suppurativa as “Crohn disease of the skin”. These two chronic inflammatory diseases show sufficient similarities to consider whether treatment response based on the inflammatory load could also be similar. The present article aims to analyse the efficacy of adalimumab in hidradenitis suppurativa.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antmarto@hotmail.com (A. Martorell).

Por otro lado, los ensayos clínicos más recientes evalúan la seguridad y eficacia de adalimumab frente a placebo en pacientes con HS moderada-grave, a dosis superiores a las indicadas en ficha técnica para el tratamiento de la psoriasis<sup>20,21</sup>. En los estudios PIONEER I y PIONEER II se evaluaron 307 y 326 pacientes, respectivamente, en 2 períodos de tratamiento: en el primer período, en ambos estudios, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a la dosis indicada en ficha técnica hasta la semana 11; en un segundo período, desde la

semana 12 hasta la 35, en ambos estudios, los pacientes que habían recibido adalimumab fueron reaseñados a 3 grupos de tratamiento: a) adalimumab 40 mg semanales; b) adalimumab 40 mg semanas alternas, o c) placebo. Asimismo, los pacientes que habían recibido placebo en el período inicial recibieron adalimumab 40 mg semanales en el segundo período en el caso de PIONEER I y en el estudio PIONEER II los pacientes del grupo placebo del primer período fueron asignados para recibir placebo en el segundo período (figs. 1 y 2)<sup>22</sup>.

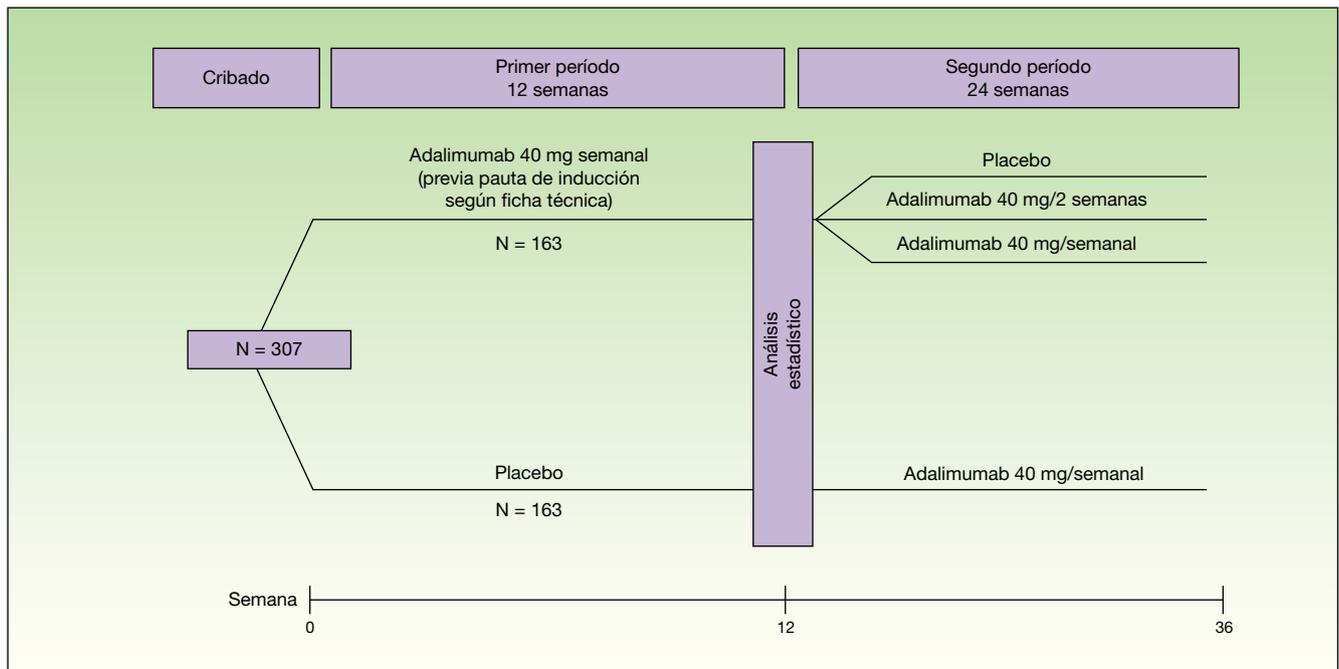


Figura 1 Diseño del estudio PIONEER I<sup>20</sup>.

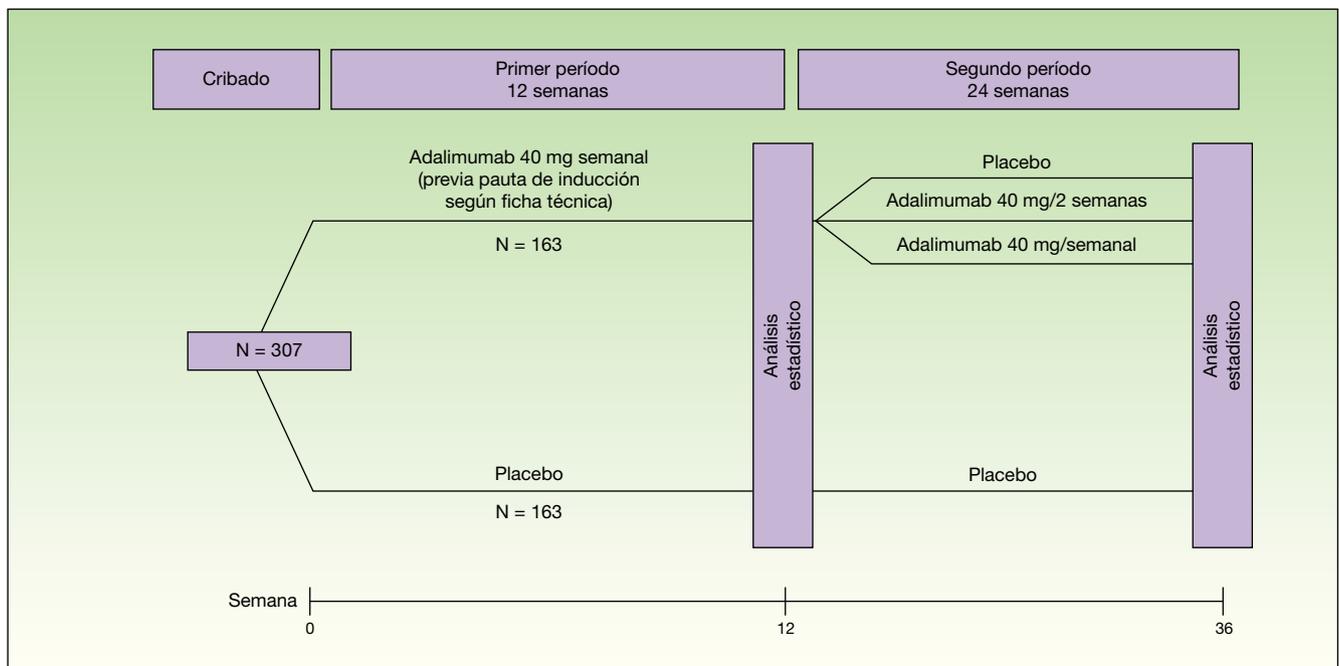


Figura 2 Diseño del estudio PIONEER II<sup>21,22</sup>.

Crohn disease;  
Ulcerative colitis;  
Adalimumab

tiva in comparison with a truly comparable disease, Crohn disease, with a view to evaluating therapeutic response rates and to drawing conclusions on the therapeutic success obtained in this disabling cutaneous disease.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved

## Introducción

La reciente aprobación de adalimumab para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS), con unas tasas de eficacia a las que el dermatólogo no está acostumbrado por la experiencia previa en psoriasis, ha generado una cierta confusión en la consideración de adalimumab como un buen tratamiento en esta enfermedad.

En este sentido, en los últimos años se han comparado la HS y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en especial con la enfermedad de Crohn (EC), hasta el punto de considerar a la HS como “la EC de la piel”.

Así, la HS y la EC son 2 enfermedades inflamatorias crónicas que presentan un grado de similitud lo suficientemente importante como para analizar si la respuesta terapéutica sobre la base de su carga inflamatoria podría ser también comparable.

En el presente trabajo se pretende analizar la eficacia de adalimumab en HS frente a una patología realmente comparable, la EC, con el fin de analizar las tasas de respuesta terapéutica y establecer conclusiones con respecto al éxito terapéutico obtenido en esta invalidante enfermedad cutánea.

## Hidradenitis supurativa y antifactor de necrosis tumoral alfa

### Bloqueo del antifactor de necrosis tumoral alfa en la hidradenitis supurativa

En la actualidad, la HS se considera una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo de base genética, en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico; esta alteración inmunológica parece determinar un mal control de la respuesta inflamatoria en torno a los folículos pilosos de las áreas afectadas<sup>1-3</sup>. En relación con su etiopatogenia, además de diferentes factores exógenos desencadenantes o agravantes, se han identificado varias citocinas implicadas en el desarrollo de la HS<sup>4,5</sup>. Así, diferentes estudios han demostrado una elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), tanto en la piel lesional como en piel sana perilesional, con valores hasta 5 veces más altos que en otras dermatosis inflamatorias como la psoriasis<sup>5,6</sup>. Además se han relacionado los valores de TNF $\alpha$  en piel lesional con la gravedad de la enfermedad<sup>7</sup>.

En lo que respecta al manejo terapéutico, la HS, sobre todo en las formas moderadas y graves, supone un verdadero desafío para el dermatólogo, ya que en la actualidad, a pesar de la gravedad, cronicidad y marcado impacto en la calidad de vida de los pacientes, no existe un tratamiento bien definido<sup>8</sup>. No obstante, gracias a los recientes avances en el conocimiento de la enfermedad, disponemos de nuevas alternativas sistémicas como son las terapias biológicas, prin-

cialmente adalimumab, que es el fármaco que tiene un mayor nivel de evidencia científica —incluyendo ensayos clínicos aleatorizados— y se considera el tratamiento más específico para esta enfermedad<sup>9-11</sup>.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG completamente humano, con una estructura y función indistinguibles de la IgG1 humana. Su mecanismo de acción va dirigido específicamente frente al TNF $\alpha$ , neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular; asimismo, adalimumab modula la respuesta inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los valores de moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria, atenuando así sus efectos proinflamatorios<sup>7</sup>.

En la actualidad, las indicaciones aprobadas por la EMA (European Medicines Agency) para el uso de adalimumab son: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil, EII y recientemente se ha extendido su indicación para el tratamiento de la HS moderada-grave en pacientes adultos, con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica<sup>12,13</sup>.

### Eficacia y seguridad de adalimumab en hidradenitis supurativa

Actualmente, adalimumab e infliximab constituyen los agentes biológicos más eficaces en el tratamiento de la HS<sup>14</sup>. Sin embargo, según los datos publicados, adalimumab tiene mayor evidencia científica en el tratamiento de la HS y constituye el fármaco central del tratamiento de las formas moderadas-graves (Hurley II-III) en pacientes adultos con respuesta refractaria a los tratamientos sistémicos convencionales.

La posología recomendada para la indicación de adalimumab en la HS es de 160 mg en la semana 0, seguidos de 80 mg en la semana 2, continuando con 40 mg semanales a partir de la semana 4. Por tanto, las dosis de inducción y de mantenimiento requeridas son superiores a las de la psoriasis para un adecuado control de la enfermedad. Así lo demuestran los últimos ensayos publicados de adalimumab en HS<sup>15-17</sup>.

En este sentido, los primeros trabajos publicados de eficacia terapéutica de adalimumab en HS, a dosis inferiores a las indicadas en ficha técnica, muestran tasas de respuesta completa-persistente y parcial en aproximadamente el 15 y el 50%, respectivamente<sup>18</sup>. De la misma forma se obtuvieron tasas de respuesta clínica a la semana 16 en el 9,6% en el grupo de adalimumab 40 mg cada 2 semanas, frente al 17,6% de los pacientes con adalimumab 40 mg semanal y el 3,9% en el grupo de placebo<sup>17</sup>. Ambos estudios en relación con trabajos más recientes, además de mostrar limitaciones, aportan resultados de eficacia clínica inferiores respecto a las dosis de inducción y mantenimiento más altas, tal y como ocurre en la EII<sup>19</sup>.

En un tercer estudio abierto se reclutaron los pacientes que participaron en los 2 estudios anteriores, y recibieron tratamiento con adalimumab 40 mg semanales.

En relación con la respuesta clínica, esta se evaluó mediante el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR, definido como la reducción  $\geq 50\%$  en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios sin incremento en el recuento de abscesos o fístulas drenantes) y el impacto en la reducción del dolor cutáneo asociado a la HS usando una escala de 11 puntos, con una puntuación basal inicial mínima de 3<sup>23</sup>.

En relación con los resultados de eficacia clínica en el primer período, de 12 semanas, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab (el 42,8 y el 58,9%) frente a placebo (el 26 y el 27,6%) alcanzaron el HiSCR en la semana 12 en ambos estudios (PIONEER I y II, respectivamente). Asimismo, la proporción de pacientes que experimentó una disminución relevante en el dolor cutáneo fue significativamente mayor en el grupo tratado con adalimumab frente a placebo en la semana 12, en ambos estudios (reducción de  $> 30\%$  en el dolor cutáneo en el 27,9 frente al 24,8% en PIONEER I y del 45,7 frente al 20,7% en PIONEER II, respectivamente) (tabla 1).

En ambos estudios, el tratamiento con adalimumab 40 mg semanales frente a placebo redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes en las 12 primeras semanas de tratamiento, así como se asoció a mejoría superior en la calidad de vida relacionada con la salud específica para piel a partir del DLQI (Dermatology Quality of Life Index) y de la salud física medida con SF-36.

Por otro lado, en relación con el segundo período de tratamiento en el análisis integrado de los estudios PIONEER I y II, a partir de la semana 12, en los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial (respondedor parcial, definido como la reducción  $\geq 25\%$  en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios) a la dosis de adalimumab 40 mg semanales, la tasa HiSCR en las semanas 24 y 36, respectivamente, fue superior en los pacientes que continuaron en pauta semanal (el 57,1 y el 55,7%) que en los pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis (el 51,4 y el 40%) o en los que recibieron placebo (el 32,9 y el 30,1%) (tabla 2).

Por último, los pacientes que tras recibir adalimumab durante 12 semanas en el período A fueron reafeorizados a placebo durante el período B, lograron alcanzar una tasa de respuesta HiSCR del 56% (similar a la obtenida en el período A) en 12 semanas tras reintroducir adalimumab 40 mg semanales.

En ninguno de los trabajos se han descrito reacciones adversas graves y los efectos adversos observados con adalimumab fueron comparables a placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron cefalea (el 11,9 frente al 10,4%) y exacerbación de la HS (el 7,6 frente al 12,8%).

**Tabla 2** Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta en el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) tras la reafeorización en la semana 12. Análisis integrado de PIONEER I y II (pacientes que alcanzaron al menos una respuesta en la semana 12, AN25)

	Placebo (n = 73)	Adalimumab 40 mg semanas alternas (n = 70)	Adalimumab 40 mg semanales (n = 70)
HiSCR semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
HiSCR semana 36	22 (30,1%)	28 (40%)	39 (55,7%)

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response.

## Enfermedad de Crohn y antifactor de necrosis tumoral alfa

### Eficacia de adalimumab en la enfermedad de Crohn

El TNF desempeña un papel crítico en la inflamación en la EC. El empleo de antagonistas del TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ) ha cambiado el enfoque terapéutico de esta enfermedad en los últimos 15 años<sup>24</sup>.

Los ensayos clínicos han demostrado que el infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  murino quimérico, es eficaz para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión en pacientes con EC moderada-grave, así como para inducir y mantener la curación de las fístulas<sup>25</sup>. Sin embargo, se sabe que dicho fármaco puede ser inmunogénico y su administración, especialmente de forma episódica, puede inducir la formación de anticuerpos frente a la propia molécula, lo que puede precipitar la aparición de reacciones infusionales, la pérdida de eficacia y la hipersensibilidad retardada<sup>26</sup>. Los anticuerpos monoclonales completamente humanos son menos inmunogénicos que los quiméricos<sup>27</sup>.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano, que se une con alta afinidad al TNF soluble o unido a membranas y modula respuestas inmunes inducidas o reguladas por TNF $\alpha$ . Múltiples ensayos controlados han demostrado que es seguro y efectivo para tratar patologías tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la psoriasis y la espondilitis anquilosante, y está aprobado en la actualidad para el tratamiento de estas entidades. Recientemente se ha aprobado su uso también para pacientes con HS moderada-grave.

**Tabla 1** Resultados de eficacia a la semana 12. PIONEER I y PIONEER II

	PIONEER I		PIONEER II	
	Placebo (n = 154)	Adalimumab 40 mg semanales (n = 153)	Placebo (n = 163)	Adalimumab 40 mg semanales (n = 163)
HiSCR semana 12	40 (26%)	64 (41,8%)	45 (27,6%)	95 (58,9%)

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response.

En España, adalimumab se empezó a usar en la EI desde el año 2005 como uso compasivo en pacientes con pérdida de respuesta a infliximab o aparición de efectos adversos atribuibles a este. En 2007, adalimumab se aprobó para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en EC moderada-grave en pacientes sin respuesta al tratamiento convencional y en pacientes que han perdido la respuesta o son intolerantes a infliximab.

La mejor evidencia para el uso de adalimumab en la EC procede de ensayos clínicos aleatorizados orientados a evaluar la eficacia del adalimumab, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión.

El estudio CLASSIC I (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease) de Hanauer et al<sup>28</sup> fue el primero de ellos. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 299 pacientes con EC moderada-grave (CDAI 220-450) que no habían recibido previamente terapia anti-TNF $\alpha$ .

Se realizó un tratamiento de inducción en las semanas 0 y 2 con adalimumab 40/20, 80/40 y 160/80 mg o placebo. El tiempo de seguimiento fue de 4 semanas. Se consideró respuesta al tratamiento una reducción  $\geq 70$  o  $\geq 100$  puntos en la puntuación CDAI (CDAI-70, CDAI-100) con respecto a la basal y remisión un CDAI  $< 150$  puntos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión a dosis de 80/40 y 160/80 mg frente a placebo (24, 36 y 12%, respectivamente). Las tasas de respuesta fueron significativamente superiores en todos los grupos frente a placebo. En los pacientes con enfermedad perianal o fístulas enterocutáneas no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Otro de los ensayos clínicos clásicos es el estudio GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) de Sandborn et al<sup>29</sup>, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Su objetivo principal fue determinar la eficacia de adalimumab frente a placebo en la inducción de la remisión en pacientes con EC con fracaso al tratamiento con infliximab o intolerancia a este por efectos adversos.

Se incluyeron 325 pacientes, que se aleatorizaron a 2 grupos, que recibieron una inducción con adalimumab 160/80 mg o placebo en las semanas 0 y 2, respectivamente. El tiempo de seguimiento fue de 4 semanas. La tasa de remisión para adalimumab fue del 21 frente al 7% para placebo; el resultado fue estadísticamente significativo. Las tasas de respuesta fueron superiores en el grupo de adalimumab. En los pacientes con fístulas enterocutáneas y enfermedad perianal, las tasas fueron similares en ambos grupos.

El estudio CLASSIC II (Sandborn et al)<sup>30</sup> es uno de los 2 grandes ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia de adalimumab como tratamiento de mantenimiento para valorar la remisión clínica a largo plazo. Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuya cohorte procedía del estudio CLASSIC I; los pacientes que alcanzaron la remisión a las 4 semanas en el CLASSIC I (semana 0 de CLASSIC II) recibieron tratamiento con adalimumab 40 mg quincenal. Los que mantuvieron la remisión a las 0 y 4 semanas del CLASSIC II, 55 en total, se realeatorizaron para recibir adalimumab 40 mg semanal, quincenal o placebo durante 56 semanas. Los que no mantuvieron la remisión recibieron adalimumab 40 mg cada 2 semanas (no

ciego), con posibilidad de escalada de dosis. Las tasas de remisión de adalimumab quincenal, semanal y placebo fueron del 79, 83 y 44%, respectivamente, a las 56 semanas. Las tasas de respuesta (CDAI-70) fueron numéricamente superiores con adalimumab frente a placebo, pero no estadísticamente significativas al final del seguimiento. No se encontraron diferencias relevantes entre los 2 regímenes de mantenimiento con adalimumab, lo que sugiere que ambas pautas son eficaces.

El ensayo CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) de Colombel et al<sup>31</sup> también es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con seguimiento durante 56 semanas, que evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en el mantenimiento de la remisión en pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF. Partiendo de una cohorte de 854 pacientes se hizo una primera fase de inducción abierta con adalimumab 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente. Tras la inducción, en la semana 4 se aleatorizaron un total de 778 pacientes, 499 de los cuales eran respondedores (CDAI-70), de forma ciega a adalimumab 40 mg semanal, quincenal o placebo hasta la semana 56. Los pacientes que experimentaron brotes o no fueron respondedores a la semana 12 o más tarde pasaron a un brazo de tratamiento abierto con adalimumab 40 mg quincenal, con escalada a semanal si no se conseguía la respuesta. La tasa de remisión en los respondedores aleatorizados fue superior en los grupos de tratamiento con adalimumab, tanto en la semana 26 (placebo, adalimumab semanal, adalimumab quincenal: 17, 47 y 40%, respectivamente) como en la 56 (placebo, adalimumab semanal, adalimumab quincenal: 12, 41 y 36%, respectivamente).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 brazos de tratamiento con adalimumab de mantenimiento. La tasa de respuesta también fue superior en los grupos de adalimumab con respecto a placebo en ambas semanas. El número de pacientes anti-TNF-*naïve* que alcanzó la remisión en ambas semanas fue superior, no obstante, sin alcanzar significación estadística. Por último, en el subgrupo de pacientes con enfermedad fistulizante, el cierre de las fístulas fue superior en los grupos de tratamiento con adalimumab, tanto en la semana 26 (el 30 frente al 13%) como en la 56 (el 33 frente al 13%).

En 2009, Colombel et al<sup>32</sup> publicaron un ensayo clínico a partir de la cohorte del estudio CHARM, para demostrar la eficacia de adalimumab en el tratamiento de las fístulas. Además del seguimiento durante 56 semanas del estudio, los pacientes que habían experimentado curación de las fístulas (ausencia de drenaje espontáneo o inducido) pasaron a una segunda fase de seguimiento durante otros 2 años (ensayo ADHERE), recibiendo tratamiento de mantenimiento con adalimumab 40 mg semanal o quincenal (no ciego). Tenían fístulas 117 pacientes de la cohorte. El número medio de fístulas activas por día fue significativamente menor en pacientes que recibían adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo. De todos los pacientes con fístulas cicatrizadas en la semana 56 (ambos brazos de adalimumab y el grupo placebo), el 90% (28/31) mantuvo la curación 1 año después en la fase de tratamiento no ciega.

Recientemente se han publicado otros ensayos que evaluaron tanto la tasa de inducción como la de mantenimiento de la remisión. El estudio EXTEND (Extend the Safety and Effi-

cacy of Adalimumab through Endoscopic Healing) de Rutgeerts et al<sup>33</sup>, publicado en el año 2012, evaluó la eficacia de adalimumab para inducir y mantener la curación mucosa en pacientes con EC y afectación ileocólica moderada-grave.

Este es el primer estudio endoscópico del adalimumab y el primero aleatorizado controlado con placebo en el que la curación mucosa es el objetivo principal. Previa inducción con dosis de 160/80 mg en las semanas 0 y 2, 129 pacientes fueron aleatorizados en la semana 4 a adalimumab 40 mg quincenal o placebo durante 52 semanas. Los que experimentaron brotes o no respuesta pasaron a un brazo abierto con adalimumab. El 27% de los pacientes que recibieron adalimumab de mantenimiento alcanzó la curación mucosa en la semana 12, frente a un 13% en el grupo de placebo. En la semana 52 lo hicieron el 24 y el 0%, respectivamente. La remisión endoscópica, entendida como una puntuación CDEIS  $\leq 4$ , fue del 52 y el 28% para adalimumab y placebo, respectivamente, en la semana 12 y del 28 y el 3% en la semana 52. La tasa de remisión clínica (CDAI < 150) fue asimismo superior en el grupo de adalimumab, tanto en la semana 12 como en la 52 (el 47 frente al 28% y el 33 frente al 9%, respectivamente).

### Experiencia clínica real con adalimumab en la enfermedad de Crohn

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos previamente comentados, gastroenterólogos de todo el mundo han empleado adalimumab para el tratamiento de la EC. Sobre la base de la experiencia acumulada, diferentes grupos han publicado en los últimos años estudios de práctica clínica real sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en EC.

Ho et al<sup>34</sup>, poco después de conocerse los datos sobre los ensayos clínicos, publicaron uno de los primeros estudios en práctica clínica real, que incluyó a 22 pacientes que recibieron pauta de inducción (80/40 mg) y posterior mantenimiento (40 mg quincenal) tras haber fracasado a terapias previas, incluyendo infliximab. El 68% de los pacientes del estudio se mantuvo en remisión clínica a los 2 años. Hasta el 59% de los pacientes precisó escalada de dosis a 40 mg semanales. De los pacientes no respondedores primarios a infliximab, el 50% (3 pacientes) alcanzó la remisión clínica al final del seguimiento. A pesar de que este estudio incluía un escaso número de pacientes, 1 año más tarde, el mismo grupo publicó otro estudio a nivel nacional a partir de la red de trabajo de la Sociedad Escocesa de Gastroenterología, en el cual incluyeron 98 pacientes seguidos durante una mediana de 0,58 años. La mayoría de ellos (89%) había recibido previamente tratamiento con infliximab y en la mayoría de los casos la dosis de inducción de adalimumab empleada fue de 80/40 mg.

La tasa de remisión clínica al año fue del 60%, incluyendo pacientes no respondedores a infliximab. Fue necesario realizar escalada de dosis en el 30 y el 55% de los pacientes al año y 2 años de seguimiento, respectivamente<sup>35</sup>.

En esta misma línea se han publicado otros estudios realizados en Estados Unidos; en concreto, Swaminath et al<sup>36</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó a 48 pacientes, el 87% de los cuales había recibido previamente infliximab, tratados con adalimumab a dosis de 160/80 mg para la inducción (semanas 0 y 2) y 40 mg quincenales de mantenimiento. El seguimiento fue de 6 semanas,

tras las cuales el 44% de los pacientes experimentó mejoría, pero solo el 2% alcanzó la remisión clínica. Fue necesario realizar escalada de dosis en el 29% de los pacientes. La escasa tasa de remisión encontrada contrasta con los resultados de estudios de práctica clínica similares realizados en el mismo período, probablemente debido al escaso número de pacientes y al corto período de seguimiento. En un estudio de la Clínica Mayo publicado en 2010, Swoger et al<sup>37</sup> evaluaron de forma retrospectiva la efectividad y seguridad de adalimumab en la EC en un grupo de 118 pacientes, de los cuales el 96% había recibido tratamiento previamente con infliximab. Las dosis de inducción fueron muy variables, mientras que la dosis de mantenimiento más empleada fue la de 40 mg quincenal. Se alcanzó respuesta completa (ausencia de síntomas) en el 53% de los pacientes y respuesta parcial en el 43%, y el tiempo medio para alcanzar dichas respuestas fue de 6-8 meses. Dos tercios de los pacientes con enfermedad fistulosa respondieron al tratamiento (respuesta completa en el 36% y parcial en el 36%).

Trinder y Lawrence<sup>38</sup> describieron su experiencia clínica en Australia en 38 pacientes, cuyas tasas de respuesta fueron del 81,8 y el 84,4% a las 8 y 12 semanas, mientras que las de remisión fueron del 54,5 y el 63,6%, respectivamente. De los pacientes que presentaban enfermedad fistulizante, la respuesta y remisión clínica fue del 77,8 y el 55,6%, respectivamente.

En nuestro país, Fortea-Ormaechea et al<sup>39</sup> publicaron en 2011 un trabajo multicéntrico, retrospectivo que evaluaba la efectividad y seguridad de adalimumab en pacientes con EC en la Comunidad de Madrid. Se incluyeron 174 pacientes con una mediana de seguimiento de 40 semanas. El 59% de los pacientes había recibido tratamiento previo con infliximab y el 50% presentaba enfermedad perianal. La efectividad del tratamiento se evaluó al mes, 6 meses y al final del seguimiento, y la respuesta completa (ausencia de síntomas y normalización de parámetros inflamatorios) para la enfermedad luminal fue del 63, 70 y 63%, respectivamente, y para la enfermedad perianal del 49, 50 y 41%, respectivamente. Hasta un 38% de los pacientes precisó escalada de dosis, y este hecho se identificó como el único factor predictivo de pobre respuesta al adalimumab.

Centrado en la efectividad del adalimumab en la enfermedad fistulizante perianal, el trabajo más reciente de práctica clínica publicado en nuestro país es el de Castaño-Milla et al<sup>40</sup>, un estudio retrospectivo multicéntrico con 46 pacientes con enfermedad perianal anti-TNF-naïve.

La efectividad del adalimumab se evaluó mediante respuesta clínica y radiológica con resonancia magnética y la correlación encontrada fue buena ( $\kappa = 0,68$ ). La respuesta a adalimumab a los 6 y 12 meses fue del 72 (remisión del 54%, respuesta parcial del 18%) y del 49% (remisión del 41%, respuesta parcial del 8%), respectivamente. En el caso de las fistulas complejas, la respuesta fue del 66% a los 6 meses y del 39% a los 12 meses. Casi el 20% de los pacientes precisó escalada en la dosis de adalimumab.

Existen otros trabajos europeos que se han publicado recientemente, como el italiano de Tursi et al<sup>41</sup>, con 67 pacientes seguidos durante 36 meses y tratados con adalimumab a las dosis de inducción y mantenimiento estándar, con una tasa de remisión clínica/respuesta clínica del 100%. En el caso de los pacientes con enfermedad fistulizante (11/67), la remisión fue del 72,7% a los 3 años.

El estudio holandés de Peters et al<sup>42</sup>, que incluye a 438 pacientes tratados con adalimumab, mostró una respuesta del 92,5% a la fase de inducción, que se evaluó a los 3 meses de inicio del tratamiento. La respuesta al año y a los 2 años fue del 83,3 y el 74%, respectivamente. Al igual que se había hecho en estudios previos, se buscaron factores predictivos de mala respuesta y se identificaron como tales la presencia de una enfermedad de mayor tiempo de evolución (*odds ratio* [OR]: 1,05;  $p < 0,01$ ) y la presencia de estenosis (OR: 3,73;  $p = 0,04$ ). El tratamiento concomitante con tiopurinas se asoció a un menor riesgo de fracaso de la terapia de mantenimiento (*hazard ratio*: 0,69;  $p = 0,05$ ), mientras que el hecho de haber recibido previamente tratamiento con infliximab no afectó a la respuesta a adalimumab.

Por último, Chang et al<sup>43</sup> publicaron en 2014 un estudio retrospectivo, que se realizó en Taiwán y que incluyó a 103 pacientes con EC refractaria a tratamiento convencional. A pesar de ser un estudio de práctica clínica, las tasas de respuesta y remisión se definieron con los mismos criterios empleados en los ensayos clínicos (CDAI-70, CDAI-100, CDAI < 150). Las tasas de respuesta (CDAI-70) fueron del 68,7, 74,5 y 88,4% en las semanas 4, 8 y 12, respectivamente, mientras que las tasas de remisión (CDAI < 150) fueron del 22,4, 45,1 y 56,5% en las semanas 4, 8 y 12, respectivamente.

## Conclusiones

El análisis comparativo entre las dosis empleadas y la tasa de respuesta obtenida con adalimumab para el control de la inflamación ofrece una serie de hallazgos interesantes.

En primer lugar, los resultados obtenidos tras la fase de inducción, utilizando la misma pauta de adalimumab (semana 0, 160 mg; semana 2, 80 mg; semana 4, 40 mg), son similares en términos de eficacia y seguridad, con lo que podemos concluir que la carga inflamatoria de ambas patologías puede ser similar y que gran parte del éxito terapéutico a corto plazo se basa en el uso de la dosis de inducción al inicio de la enfermedad.

En segundo lugar, la capacidad de adalimumab en la curación de las fístulas en la EC queda también reflejada en los ensayos clínicos de HS, hecho de especial relevancia por la reducción de intervenciones quirúrgicas, habitualmente planteadas en estos pacientes en la etapa previa a la indicación de adalimumab en HS.

En tercer lugar, las tasas de control a medio plazo de adalimumab en HS y en EC también son comparables. El hecho de no disponer de datos de adalimumab en HS a largo plazo hace que todavía no se puedan establecer conclusiones con respecto a esa situación.

Un hecho relevante obtenido de los datos de los ensayos clínicos aplicados en la EC, en la que, a diferencia de la HS, la dosis de mantenimiento de adalimumab es de 40 mg cada 2 semanas, es que en las formas con afectación cutánea o EC perianal, la necesidad de dosis de adalimumab 40 mg semanal para alcanzar la remisión de la enfermedad es relativamente frecuente. Esto podría explicar que en la HS, patología cutánea, la dosis de mantenimiento necesaria para el control de la enfermedad sea de 40 mg semanal.

Si bien existen estudios publicados acerca de la experiencia real de adalimumab en EC, la reciente aprobación de adalimumab en HS hace que todavía no se disponga de im-

portantes estudios de eficacia en práctica clínica de esta indicación. La publicación de esos datos en el futuro nos permitirá corroborar los datos de 2 ensayos (PIONEER I y PIONEER II) que deben considerarse, dada la gran carga inflamatoria que supone la enfermedad, comparable a la EC, como un verdadero éxito terapéutico de adalimumab por su eficacia, reflejada en la capacidad para controlar la enfermedad en un elevado porcentaje de pacientes con tasas de eficacia similares a la EC y por su seguridad de uso como tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

## Conflicto de intereses

B.M. ha participado como ponente y conferenciante para AbbVie, Faes Farma, Celgene y Pfizer.

I.M.J. ha participado como ponente, consultor, o ha recibido donaciones para investigación de: MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, Astrazeneca y Tillotts Pharma.

A.M. ha recibido honorarios de AbbVie, Celgene, Janssen, Novartis y Pfizer por su participación en *advisory boards*, y como consultor y conferenciante.

## Bibliografía

1. Von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol*. 2010;19:533-7.
2. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet*. 1985;22:367-73.
3. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2012;132:2459-61.
4. 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.
5. Van der Zee HH, Laman JD, De Ruiter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumor necrosis factor-alpha) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2012;166:298-305.
6. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21:735-9.
7. Van Der Zee HH, De Ruiter L, Van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol*. 2011;164:1292-8.
8. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J EADV*. 2015;29:619-44.
9. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:595-600.
10. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:280-94.
11. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol Clin*. 2010;28:511-24.

12. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *An Rheum Dis.* 2007;66 Suppl III:iii2-22.
13. Kuek A, Hazleman BL, Östör A. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007;83:251-60.
14. Lee RA, Eisen DB. Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:S82-8.
15. Samyia M, Brassard A. Adalimumab in treatment-resistant hidradenitis suppurativa following recurrence after extensive affected area excision: A review of biologics therapy. *J Cutan Med Surg.* 2013;17:S23-32.
16. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011;165:391-8.
17. 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.
18. Martín-Ezquerria G, Masferrer E, Masferrer-Niubò M, Ferran M, Sánchez-Regaña M, Collgros H, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:56-60.
19. Sotiriou E, Goussi C, Lallas A, Chovarda E, Apalla Z, Lazaridou E, et al. A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:s15-20.
20. Kimball A, Zouboulis CC, Armstrong AW, Korman N, Crowley JJ, Lynde C, et al. 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. 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR). Copenhagen, Denmark; 2014. Abstract (poster).
21. Jemec GB, Gottlieb A, Forman S, Giamarellos-Bourboulis E, Reguiat Z, Reims C, 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. 73rd Annual meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco, CA; 2015. Abstract (poster).
22. Jemec GB, Sundaram M, Pinsky B, Shu L, Okum M, Bao Y. Adalimumab Improves Treatment Satisfaction with Medication (TS-M) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) in a 12-week randomized controlled Trial (PIONEER II). 73rd Annual meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco, CA; 2015. Abstract (poster).
23. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:989-94.
24. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, Panés J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5523-7.
25. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:644-53.
26. Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs.* 2004;64:1767-77.
27. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000;355:735-40.
28. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323-33; quiz 591.
29. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-38.
30. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-9.
31. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
32. Colombel J-F, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:940-8.
33. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012;142:1102-11.e2.
34. Ho G-T, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:308-15.
35. Ho GT, Mowat A, Potts L, Cahill A, Mowat C, Lees CW, et al. Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008). *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:527-34.
36. Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT. Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:273-8.
37. Swoger JM, Loftus EV, Tremaine WJ, Faubion WA, Pardi DS, Kane SV, et al. Adalimumab for Crohn's disease in clinical practice at Mayo clinic: the first 118 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1912-21.
38. Trinder MW, Lawrance IC. Efficacy of adalimumab for the management of inflammatory bowel disease in the clinical setting. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1252-7.
39. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:443-8.
40. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in Crohn's disease patients naïve to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:34-40.
41. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Lecca PG, Forti G, et al. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur J Intern Med.* 2014;25:485-90.
42. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis.* 2014;8:866-75.
43. Chang CW, Wei SC, Chou JW, Hsu TC, Chuang CH, Lin CP, et al. Safety and efficacy of adalimumab for patients with moderate to severe Crohn's disease: The Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease (TSIBD) study. *Intest Res.* 2014;12:287-92.