

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i2.9617>

Apremilast para el tratamiento de hidradenitis supurativa en adultos

Apremilast for the treatment of hidradenitis suppurativa in adults.

María Fernanda Suárez Giraldo,¹ Valentina Giraldo Giraldo,² Jorge Hernando Donado Gómez³

Resumen

ANTECEDENTES: Existen estrategias terapéuticas limitadas para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y la mejoría de la calidad de vida con apremilast en pacientes con hidradenitis supurativa.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de la bibliografía de ensayos clínicos siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane. Se buscaron artículos en PubMed, EMBASE, SciELO, Web of Science y Central Cochrane. Se incluyeron ensayos clínicos controlados con asignación al azar que evaluaran la administración, por al menos 16 semanas, de apremilast vs no administración o placebo en pacientes mayores de 18 años con hidradenitis supurativa que no tuvieran otras comorbilidades y evaluaran la eficacia de esta opción terapéutica para la disminución de la actividad inflamatoria de la enfermedad y mejoría de la calidad de vida.

RESULTADOS: Se encontró un solo artículo que cumplía con los criterios de inclusión. Al finalizar la búsqueda se incluyó un ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo que cumplía con los criterios de inclusión, éste evaluó 20 pacientes de los que 5 recibieron placebo y 15 la intervención. El apremilast, a dosis de 30 mg dos veces al día, generó mejoría clínica significativa en los pacientes con hidradenitis supurativa moderada.

CONCLUSIONES: Existe evidencia limitada del tratamiento de la hidradenitis supurativa, hasta ahora el apremilast se ha estudiado como una alternativa que sugiere beneficio para el control de esta enfermedad, con disminución de las lesiones inflamatorias en hidradenitis supurativa moderada.

PALABRAS CLAVE: Hidradenitis supurativa; inhibidores de fosfodiesterasa 4; acné inversa; calidad de vida.

Abstract

BACKGROUND: There are limited therapeutic strategies in the management of hidradenitis suppurativa.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and improvement in life quality with apremilast in patients with hidradenitis suppurativa.

METHODOLOGY: A systematic review of the literature was conducted following the recommendations of the Cochrane collaboration of primary studies. We performed a literature search mainly from PubMed, EMBASE, SciELO, Web of Science and central Cochrane databases. There were included randomized controlled clinical trials that evaluated the use, for at least 16 weeks, of apremilast vs not use or placebo in patients over 18 years of age with hidradenitis suppurativa who did not have other comorbidities and valued the decrease in the inflammatory activity of the disease and improvement in quality of life.

¹ Médica Clínica CES.

² Médica Helpharma programa Clipso.

³ Epidemiólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

Recibido: noviembre 2023

Aceptado: enero 2024

Correspondencia

Jorge Hernando Donado Gómez
jdonado@hptu.org.co

Este artículo debe citarse como:

Suárez-Giraldo MF, Giraldo-Giraldo V, Donado-Gómez JH. Apremilast para el tratamiento de hidradenitis supurativa en adultos. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (2): 181-187.

RESULTS: Only one article was found that met the inclusion criteria. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial was found that met the inclusion criteria; it included 20 patients, of which 5 were assigned to placebo and 15 to apremilast. Apremilast at a dose of 30 mg twice daily was shown a significant clinical improvement in patients with moderate hidradenitis suppurativa.

CONCLUSIONS: There is limited evidence for the treatment of hidradenitis suppurativa. Apremilast has been studied as an effective alternative for the management of this disease, demonstrating a decrease in inflammatory lesions in moderate hidradenitis suppurativa in a small number of patients.

KEYWORDS: Hidradenitis suppurativa; Phosphodiesterase 4 inhibitors; Acne inversa; Quality of life.

ANTECEDENTES

La hidradenitis suppurativa, también conocida como acné inverso, es una enfermedad inflamatoria crónica, con factores genéticos implicados en su aparición,^{1,2,3} que afecta predominantemente las áreas intertriginosas. Tiene una prevalencia mundial estimada del 1%. Sus manifestaciones clínicas van desde nódulos inflamatorios y abscesos hasta trayectos sinusales y cicatrización. Esta enfermedad tiene un gran efecto en la calidad de vida y se relaciona con comorbilidades físicas y psiquiátricas.^{4,5}

El tratamiento inicial de la hidradenitis suppurativa leve a moderada incluye antibióticos orales y terapias tópicas. Sin embargo, hay casos resistentes a estos tratamientos. El avance en la comprensión de la patogenia de la hidradenitis suppurativa ha expandido el arsenal terapéutico. Actualmente se están investigando nuevas moléculas para el tratamiento de su forma moderada-grave, entre las que destacan fármacos biológicos y otras terapias inmunomoduladoras, como el apremilast. De estos fármacos, adalimumab sigue siendo el único biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la hidradenitis suppurativa.⁶

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) que se administra por vía oral. Algunos estudios han evidenciado mejoría en la calidad de vida, alivio de las lesiones y reducción de la carga de la enfermedad en pacientes con hidradenitis suppurativa moderada que lo reciben. Además, se han demostrado ventajas de su administración sobre los antibióticos orales y algunas terapias biológicas, debido a que el tratamiento continuo con antibióticos puede inducir resistencia y los antagonistas del factor de necrosis tumoral como adalimumab e infliximab pueden generar formación de anticuerpos antifármaco, con neutralización del efecto terapéutico a lo largo del tiempo.⁶

Se justifica mayor investigación debido a que el apremilast es un fármaco cuya indicación en hidradenitis suppurativa es relativamente nueva; sin embargo, su administración está aprobada para tratar otras enfermedades dermatológicas. Hasta ahora hay información de buena respuesta en cuanto a disminución de lesiones nodulares y carga de la enfermedad comparado con placebo en pacientes con hidradenitis suppurativa moderada. Es importante comprender el beneficio de su administración en estos pacientes y el efecto en su calidad de vida.

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados con asignación al azar que evaluaran la administración de apremilast en pacientes adultos con hidradenitis supurativa en cuanto a la disminución de lesiones inflamatorias.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática efectuada siguiendo las recomendaciones del PRISMA-P,⁷ se registró en PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/Prospero/>), se condujo de acuerdo con el manual Cochrane para revisiones sistemáticas⁸ y la publicación se ajustó a los lineamientos del PRISMA.

Criterios de elegibilidad

Características de los estudios primarios:

1. Tipos de estudios: ensayos clínicos controlados con asignación al azar de grupos paralelos donde se evaluará la administración por al menos 16 semanas.
2. Tipo de pacientes: adultos con hidradenitis supurativa que no tuvieran otras comorbilidades.
3. Intervención: apremilast.
4. Comparación: no administración o placebo.
5. Desenlaces: disminución de la actividad inflamatoria de la enfermedad y mejoría de la calidad de vida.

Características del reporte:

1. Idioma: sin restricción.
2. Tiempo: hasta el 31 de diciembre 2022.
3. Tipo publicación: artículos publicados en texto completo, resumen y no publicados.

Fuentes de información

Se revisaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Registro Central de ensayos clínicos Cochrane, EMBASE, SciELO, LILACS y otras fuentes electrónicas, entre ellas ClinicalTrials.gov, Global Index Medicus, Biblioteca Virtual en Salud, Web of Science, Google Scholar y MedRxiv.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda de la bibliografía se hizo usando términos MeSH y palabras relacionadas con hidradenitis supurativa y apremilast (en el anexo se detalla la estrategia de búsqueda).

Proceso de selección

Para cada artículo, dos investigadores (MFSG, VGG) realizaron la búsqueda de forma independiente evaluando el título y el resumen, posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Se compararon los datos y se llegó a un acuerdo por consenso. Los datos se introdujeron en la herramienta web colaborativa Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>).

Proceso de recolección de información

Una vez elegidos los estudios, se extrajeron los siguientes datos: características del estudio (incluido el nombre del autor principal), año de publicación, tiempo de seguimiento, características basales de los participantes, nombre de la revista, tamaño de la muestra, tipo de análisis realizado en cada estudio y tipo de desenlace (primario-secundario).

Los revisores (MFSG, VGG) hicieron un chequeo doble para verificar la veracidad de la información obtenida.

Ítems de los datos

La información extraída del estudio incluido fue: las características de los participantes (edad, grado de severidad de la enfermedad, tipo de lesiones y respuesta al tratamiento con apremilast); tipo de intervención (nombre genérico [apremilast] y comercial [Otezla], dosis, frecuencia y duración del tratamiento); y los tipos de desenlace (disminución de la actividad inflamatoria de la enfermedad, disminución de la cantidad de nódulos-abscesos, mejoría en la calidad de vida o alivio del dolor generado por la enfermedad).

En caso de datos faltantes en los estudios primarios se contactará a los autores respectivos y si no se consiguen, se realizará imputación de datos con análisis de sensibilidad.

Evaluación de riesgos de sesgos

Dos autores independientes (MFSG, VGG) evaluaron la calidad de los estudios incluidos. La valoración del riesgo de sesgo de los estudios individuales se hizo utilizando la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane RoB-2,⁹ donde se evaluaron las siguientes características: generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, notificación selectiva y otras fuentes de sesgo. Los riesgos de sesgo se catalogaron como “alto”, “bajo” o “poco claro” y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Efectos de medidas

Para desenlaces con variables dicotómicas se utilizó la razón de momios (*odds ratio* [OR]) y para variables continuas se utilizó la diferencia de medias estandarizadas.

Se implementó el modelo de efectos aleatorios como análisis primario y el modelo de efectos fijos como análisis secundario.

La heterogeneidad se evaluó con Q de Cochran, donde el nivel de significación de $\alpha = 0.1$. El índice de inconsistencia (I^2) igual a 0 homogeneidad, entre 1 y 25% heterogeneidad baja, entre 25 y 50% heterogeneidad moderada, entre 50 y 75% heterogeneidad alta y si I^2 era superior al 75% representó muy alta heterogeneidad.³

El coeficiente $\text{Tau}^2 = 0$ representó homogeneidad, $\text{Tau}^2 = 0.04$ representó heterogeneidad leve, $\text{Tau}^2 = 0.14-0.16$ representó heterogeneidad moderada y $\text{Tau}^2 > 0.36-0.4$ heterogeneidad alta.

Evaluaciones de confianza

Se evaluó la calidad de la evidencia de los resultados con base en las recomendaciones GRADE teniendo en cuenta los diferentes dominios (riesgo de sesgo, evidencia indirecta, precisión, consistencia y sesgo de publicación).

La confianza de la evidencia se clasificó en alta: la confianza en la estimación del efecto probablemente cambie poco después de la investigación adicional. Moderada: puede repercutir de manera importante en nuestra confianza en la estimación del efecto posterior a la investigación adicional y puede cambiar la estimación. Baja: muy probablemente cambien la estimación del efecto y la confianza en la estimación del efecto posterior a la investigación adicional.¹⁰

RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos PubMed, Central Cochrane, LILACS, Biblioteca virtual en salud (BVS/VHL), ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Global Index Medicus, MedRxiv, Open Gray, OVID, EBSCO, SCOPUS, Sage

Journals y Embase arrojó un total de 353 artículos. Después de ajustar los duplicados con la herramienta Rayyan, se obtuvieron 230. De éstos, se descartaron 229 posterior a revisar el título y el resumen donde se evidenció que no cumplían con los criterios de inclusión. Un estudio cumplió con los criterios y se incluyó en la revisión sistemática. **Figura 1**

En el **Cuadro 1** están las características del estudio incluido en esta revisión sistemática.

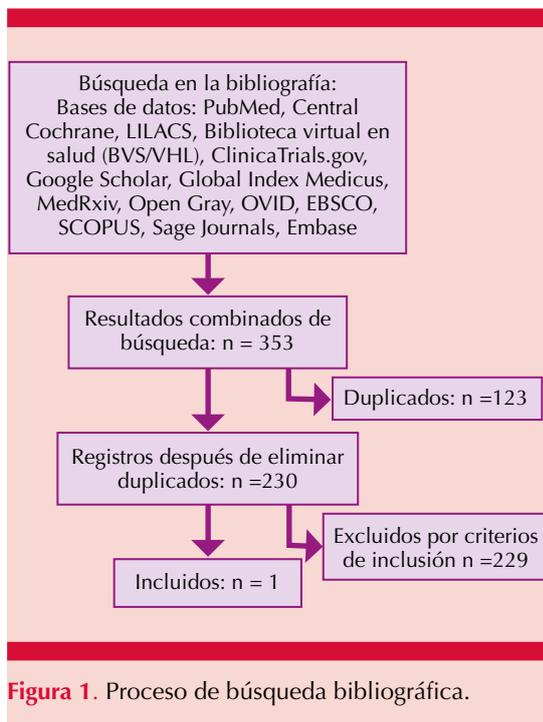


Figura 1. Proceso de búsqueda bibliográfica.

Cuadro 1. Síntesis cualitativa

Autor	Pacientes, n	Grupo de edad	Criterios de inclusión	Medicamento	Vía de administración	Seguimiento
Allard RJV, Vossen, et al, 2018	15 pacientes tratados con apremilast 5 pacientes tratados con placebo	Mayores de 18 años	Pacientes con hidradenitis supurativa moderada	Apremilast 30 mg dos veces al día	Oral	16 semanas

Según la recomendación del ORBIT, los desenlaces medidos en el estudio se muestran en el **Cuadro 2**.¹¹

El **Cuadro 3** muestra el riesgo de sesgo.

En el estudio incluido se encontró que 8 de 15 pacientes del grupo de apremilast tuvieron respuesta clínica y ninguno de los 5 pacientes del grupo placebo a la semana 16. Los pacientes tratados con apremilast mostraron disminución del prurito (diferencia de medias estandarizadas -2.8, IC95% -5.0 a -0.6), puntaje de la escala numérica del dolor (diferencia de medias estandarizadas -2.7, IC95% -4.5 a -0.9) y conteo de nódulos (diferencia de medias estandarizadas -2.6 IC95% -6.0 a -0.9).

Los datos perdidos en el estudio de HiSCR se manejaron utilizando la última observación efectuada en 2 pacientes que tomaban apremilast.

DISCUSIÓN

Actualmente se dispone de poca evidencia acerca de la administración de apremilast en hidradenitis supurativa, con pocos ensayos clínicos que evalúen su efectividad como tratamiento de esta enfermedad, lo que limitó el proceso de esta revisión.

El estudio incluido demostró disminución de la actividad inflamatoria en los pacientes con hidradenitis supurativa moderada que recibían

Cuadro 2. Desenlaces medidos

Estudio (autor, fecha de publicación)	Desenlaces primarios	Desenlaces secundarios		Otros desenlaces						
	Disminución de lesiones	Calidad de vida	Control del dolor	Náuseas	Diarrea	Depresión	Fatiga	Cefalea	Mialgias	
Allard RJV. Vossen, et al, 2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Cuadro 3. Riesgo de sesgo

Estudio			D1	D2	D3	D4	D5	General
	Vossen			✗	+	✗	✗	?

Dominios:

- D1: Riesgo de sesgo derivado del proceso de distribución al azar
- D2: Riesgo de sesgo debido a las desviaciones de la intervención prevista
- D3: Riesgo de sesgo debido a la falta de datos del resultado
- D4: Riesgo de sesgo en las mediciones de los resultados
- D5: Riesgo de sesgo en la selección de comunicación de los resultados

Juicio

- ✗ Alto
- ? Poco claro
- +

apremilast a dosis de 30 mg 2 veces al día, con efectos secundarios leves. Se evidenció disminución de abscesos y nódulos, acompañada de mejoría en las clinimetrías de calidad de vida y dolor. Además, el estudio mostró una respuesta más rápida de los pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa que recibieron apremilast en comparación con los pacientes con diagnóstico de psoriasis.

Una de las limitaciones de la evidencia disponible fue que el estudio incluido tuvo una muestra pequeña, su seguimiento fue corto y hubo pérdida de algunos datos al final de éste.

Apremilast puede ser una alternativa a considerar en pacientes que no sean aptos para recibir tratamiento biológico por comorbilidades de base que lo contraindiquen, ya que es un medicamento seguro y se ha prescrito en otras enfermedades inmunomediadas de la piel, como la psoriasis.

Pese a que no hay evidencia que avale la administración de este medicamento en hidradenitis supurativa, podría considerarse teniendo en cuenta el efecto en la calidad de vida y las pocas terapias disponibles actualmente. Este fármaco podría ser más seguro en términos de efectos adversos en comparación con uno de los medicamentos más prescritos para el tratamiento de esta enfermedad: la terapia biológica.

Como fortalezas de esta revisión sistemática destaca que se hizo siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, se registró el protocolo en PROSPERO, la búsqueda de la bibliografía fue muy exhaustiva y el apego a las recomendaciones del PRISMA para la publicación.

Con la evidencia disponible, apremilast no se considera tratamiento de primera línea de la hidradenitis supurativa; sin embargo, se requieren nuevos estudios que tengan mayor tamaño

de muestra, cuyo seguimiento sea a largo plazo y donde se compare con otros medicamentos de prescripción rutinaria para considerar su implementación.

- a. Nombre de registro, número de registro y estado "Apremilast for the treatment of hidradenitis suppurativa in adults: protocol of a systematic review. CRD42022373639. Estado: registrado en PROSPERO.
- b. El protocolo de la revisión se puede acceder en PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*).
- c. No se realizaron correcciones en el registro ni en el protocolo.

REFERENCIAS

1. Khan A, Petukhova L. Advances toward the clinical translation of hidradenitis suppurativa genetic studies. *JAMA Dermatol* 2023; 159 (9): 913-915. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2205.
2. Sun Q, Broadway KA, Edmiston SN, Fajgenbaum K, et al. Genetic variants associated with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2023; 159 (9): 930-938. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2217.
3. Mintoff D, Pace NP, Borg I. NCSTN in-frame deletion in Maltese patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2023; 159 (9): 939-944. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2227.
4. Lim SYD, Oon HH. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics* 2019; 13: 53-78. doi: 10.2147/BTT.S199862.
5. Naik HB. The critical need for reliable and clinically meaningful outcome measures for hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2023; 159 (6): 581-583. doi:10.1001/jamadermatol.2023.0784.
6. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Fabbrocini G. et al. Hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. *Cells* 2021; 10 (8): 2094. doi: 10.3390/cells10082094.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372: n71. doi:10.1136/bmj.n71.
8. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
9. Kirkham JJ, Altman DG, Chan AW, Gamble C, Dwan KM, Williamson PR. Outcome reporting bias in trials: a methodological approach for assessment and adjustment in systematic reviews. *BMJ* 2018; 362: k3802. doi: 10.1136/bmj.k3802.
10. Sterne JAC, Savovi AJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ* 2019; 366: l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
11. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaèche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* 2015; 47: 48-55.

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2024 a la siguiente

dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Cada evaluación debe ser personalizada y única.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2025