



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio de los niveles circulantes
de la proteína quimiotáctica
de los monocitos 1 (MCP-1) en pacientes con
Hidradenitis Supurativa (acné inverso)**

**Study of serum levels of monocyte
chemoattractant protein-1 (MCP-1) in patients
with Hidradenitis Suppurativa (acne inversa)**

Autora: Alicia Barderas Timón

Directores: Marcos A. González López y José Luis
Hernández Hernández

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. HIDRADENITIS SUPURATIVA (HS)	8
1.1.1. Concepto	8
1.1.2. Epidemiología.....	8
1.1.3. Etiopatogenia	9
1.1.4. Manifestaciones Clínicas.....	15
1.1.5. Escalas de Gravedad	15
1.1.6. Comorbilidades de la HS	17
1.1.7. Tratamiento general	20
1.2. PROTEÍNA QUIMIOATRAYENTE DE MONOCITOS 1 (MCP-1 o CCL2)	22
1.2.1. Concepto	22
1.2.2. MCP-1 y riesgo cardiovascular	24
1.2.3. MCP-1 en la patogénesis de distintas enfermedades	25
2. OBJETIVOS.....	30
2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	30
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	31
3.2. PARTICIPANTES	31
3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	32
3.3.1. Anamnesis y datos demográficos.....	32
3.3.2. Mediciones antropométricas y de tensión arterial.....	32

3.3.3. Estudios de laboratorio.....	33
3.3.4. Análisis estadístico	33
4. RESULTADOS	34
4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y DE LABORATORIO	34
4.2. NIVELES SÉRICOS DE MCP-1	35
4.3. RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MCP-1 Y LA GRAVEDAD DE LA HS	35
5. DISCUSIÓN.....	37
6. CONCLUSIONES	40
7. BIBLIOGRAFÍA.....	41
AGRADECIMIENTOS	45

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

ADAM17: adamalisina-17.

APH: fenotipo defectuoso de la faringe anterior 1.

AR: artritis reumatoide.

ASC: apoptosis-associated speck-like protein.

CCL2: ligando de quimiocinas 2.

CCR2: receptor de quimiocinas CC tipo 2.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.

COVID-19: coronavirus disease-2019.

DAMPs: patrones moleculares asociados a daño.

DE: desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

EA: enfermedad de Alzheimer.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

EM: esclerosis múltiple.

EMA: European Medicines Agency.

EP: enfermedad de Parkinson.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FDA: Food and Drug Administration.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

hBD2: β -defensinas humanas tipo 2.

hBD3: β -defensinas humanas tipo 3.

HDL-c: lipoproteína de alta densidad.

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response.

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

HS: Hidradenitis Suppurativa.

HS-PGA: Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment.

HUMV: Hospital Universitarios Marqués de Valdecilla.

IL: interleuquina.

IMC: índice de masa corporal.

INF- γ : interferón-gamma.

LCN2: lipocalina 2.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDL-c: lipoproteína de baja densidad.

LL-37: catelicidina humana.

MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos.

MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos 1.

MCPIP1: proteína 1 inducida por la proteína quimiotáctica de monocitos 1.

MKP-1: MAPK-desfosfatasa-1.

NCSTN: nicastrina.

NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NK: natural killer.

NLRP3: nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3.

NOD: dominio de oligomerización de nucleótidos.

OR: odds ratio.

PAMs: péptidos antimicrobianos.

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: proteína C reactiva.

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

PSEN: presenilina.

PSENEN: potenciador de la presenilina 2.

RIC: rango intercuartílico.

S100A7: proteína A7 de unión a calcio de la familia S100.

S100A8: proteína A8 de unión a calcio de la familia S100.

S100A9: proteína A9 de unión a calcio de la familia S100.

SCA: síndrome coronario agudo.

SM: síndrome metabólico.

SNC: sistema nervioso central.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

Th: T helper.

TLR: receptores de tipo Toll.

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

γ-secretasa: gamma-secretasa.

RESUMEN

Palabras clave:
**hidradenitis
supurativa,
citoquina, proteína
quimiotáctica de
los monocitos 1.**

Introducción: la Hidradenitis Supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo. Aunque su patogenia aún se desconoce, se sabe que hay una alteración inmunitaria y respuesta inflamatoria influenciadas por factores ambientales. La alteración de las citoquinas es un factor determinante en la patogenia. La proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1) es una citoquina proinflamatoria implicada en la patogenia de distintas enfermedades inflamatorias crónicas.

Objetivos: 1) Determinar si los niveles séricos de MCP-1 están elevados en pacientes con HS en comparación con un grupo control de similar edad y sexo. 2) Investigar si existe asociación entre los niveles séricos de MCP-1 y la gravedad de la HS.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio transversal que incluyó 139 sujetos: 79 pacientes con HS y 60 controles de similar edad y sexo. Los pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica u otras enfermedades inflamatorias sistémicas fueron excluidos del estudio. Se midieron los niveles séricos de MCP-1, entre otras variables, en ambos grupos. Asimismo, se estratificó a los pacientes con HS en función de su gravedad mediante los criterios de la escala HS-PGA, comparando los niveles séricos de la MCP-1 en los dos grupos.

Resultados: Se observó un incremento en los niveles séricos de MCP-1 en pacientes con HS respecto al grupo control; MCP-1: 632.9 (380.6-825.8) vs 335.3 (257.5-386.8) pg/ml ($p < 0.0001$). Los pacientes con formas graves de HS (PGA ≥ 3) presentaron niveles más elevados que los pacientes con formas más leves ($p < 0.0001$).

Conclusiones: Los pacientes con HS presentan niveles séricos de MCP-1 significativamente más altos que los sujetos del grupo control. Los niveles séricos de MCP-1 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Este hecho sugiere que la MCP-1 podría utilizarse como marcador de gravedad en los pacientes con HS.

ABSTRACT

Key words:
hidradenitis
suppurativa,
cytokine,
monocyte
chemoattractant
protein-1.

Introduction: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicle. Although its pathogenesis still remains unclear, it is known that there is an alteration of immunity and inflammatory response, influenced by environmental factors. Cytokine alteration is a key pathogenetic factor. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a proinflammatory cytokine involved in the pathogenesis of various chronic inflammatory diseases.

Objectives: 1) To determine whether the serum concentrations of MCP-1 are increased in patients with HS compared to a control group of similar age and sex. 2) To assess whether there is an association between HS severity and serum MCP-1 levels.

Methodology: Cross-sectional study including 139 subjects, 79 patients with HS and 60 controls of similar age and sex. Patients with a history of cardiovascular events, diabetes mellitus, chronic kidney disease, or other concomitant systemic inflammatory diseases were excluded. Serum MCP-1 levels were measured, among other variables, in both groups. Likewise, patients with HS were stratified according to their severity by using the HS-PGA scale, comparing the serum levels of MCP-1 in both groups.

Results: An increase in serum MCP-1 levels was observed in patients with HS compared to the control group; MCP-1: 632.9 (380.6-825.8) vs 335.3 (257.5-386.8) pg/ml ($p < 0.0001$). Patients with severe HS had higher levels than those with slight or mild forms ($p < 0.0001$).

Conclusions: HS patients have significantly higher serum MCP-1 levels than controls. Serum MCP-1 levels correlate with the severity of HS. This fact suggests that MCP-1 might be used as a biomarker for severity in patients with this disease.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HIDRADENITIS SUPURATIVA (HS)

1.1.1. Concepto

La Hidradenitis Supurativa (HS) o *acné inversa* es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo de curso progresivo y recurrente, que suele desarrollarse tras la pubertad. Las lesiones características son nódulos profundos inflamatorios dolorosos, abscesos, fístulas y formación de cicatrices fibróticas ⁽¹⁻³⁾. Se afectan sobre todo las áreas intertriginosas, ricas en glándulas apocrinas, como son axilas, ingles y región anogenital, y menos frecuentemente se pueden afectar área mamaria, tronco, cuero cabelludo y áreas retroauriculares ⁽⁴⁻⁶⁾.

La HS es una enfermedad infradiagnosticada, tardando en establecerse el diagnóstico aproximadamente 7 años; sin embargo, tiene un gran impacto en la calidad de vida, con alta comorbilidad, hospitalizaciones y repercusión psicológica ^(1,2).

1.1.2. Epidemiología

La HS es un enfermedad poco estudiada epidemiológicamente, y no se dispone de muchos estudios, por lo que es difícil establecer unos datos fiables. La prevalencia global se ha estimado que es del 1%, aunque podría ser mayor, dado que como ya se ha mencionado es una enfermedad infradiagnosticada. Con la mejoría del diagnóstico e informando a la población, estudios recientes estimaron que en 2021 la prevalencia podía variar entre 0.00033-4.1% ⁽²⁾.

Aunque puede aparecer antes o después de la pubertad, el comienzo ocurre habitualmente en la 2ª década de la vida. La enfermedad continúa en la 3ª y 4ª décadas, cuando se produce la mayor intensidad de la enfermedad ⁽²⁾.

Respecto al sexo, hay diferencias significativas entre hombres y mujeres. Es una enfermedad más prevalente en mujeres que en hombres (3:1), en Norte América y Europa. Por el contrario, en países orientales la prevalencia es más alta en hombres ⁽³⁾.

Recientemente, un estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo en Copenhague por *Jørgensen et al.* ha concluido que en mujeres la edad de inicio es menor que en hombres (23.1 frente a 29.3); además, entre las mujeres había más porcentaje de obesas y tenían más frecuentemente un familiar de primer grado también afectado por HS. Por el contrario, las mujeres con HS eran menos fumadoras. Los hombres, en cambio, presentaban un grado más severo de HS que las mujeres, y además, mostraron niveles más altos de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), número de neutrófilos y ratio neutrófilo/linfocito ⁽⁵⁾.

En cuanto a la localización de las lesiones, también presenta diferencias entre sexos, siendo más frecuente en mujeres la afectación de las axilas, ingles y región submamaria, y en hombres de la región glútea ⁽³⁾.

En las distintas razas también se han encontrado diferencias; sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en Estados Unidos y Europa, por lo que sigue habiendo pocos datos sobre determinados grupos debido a la falta de representación, como ocurre con la población afroamericana, a pesar de que parecen presentar un comienzo más temprano y más complicaciones (1,7).

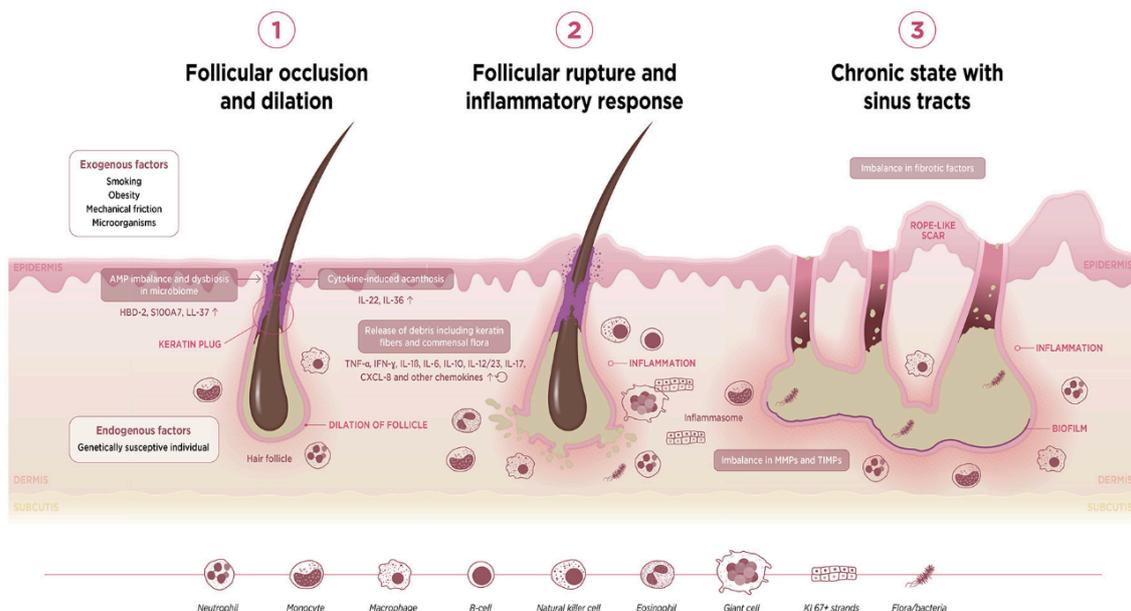
Se estima que la prevalencia de la HS en las distintas razas es del 1.3% en afroamericanos, 0.75% en caucásicos, 0.07% en hispanos y 0.17% en otras razas. Además, las regiones afectadas también difieren en función de la población, siendo en Europa las ingles, las axilas, la región perianal y perineal las más afectadas, mientras que en Corea y Japón predomina la afectación de la región glútea, lo cual puede deberse a la mayor prevalencia de la afectación en hombres de estas áreas anatómicas (1,7).

Por lo tanto, los estudios llevados a cabo en diferentes razas, han llegado a la conclusión de que la genética contribuye a las diferencias fenotípicas entre grupos (1).

1.1.3. Etiopatogenia

Dentro de los hallazgos histopatológicos, se distinguen unos hallazgos tempranos y otros más tardíos. Las alteraciones iniciales son la hiperqueratosis folicular y perifoliculitis, seguidos de la dilatación de la unidad pilosebácea, y la consecuente ruptura de la estructura folicular. Esto provoca una inflamación crónica con cambios estructurales, y posteriormente, se producen las lesiones más avanzadas, abscesos y túneles o tractos sinuosos supurativos, que finalmente terminan en fibrosis y formación de cicatrices (2,3,4).

Figura 1. Secuencia de eventos fisiopatológicos de HS.



Fuente: Hidradenitis suppurativa: A systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. Vossen AR, van der Zee HH, Prens EP. (8)

La etiopatogenia y los factores que conducen a estas alteraciones anatomopatológicas, son aún hoy en día en gran parte desconocidos y se requieren más estudios para poder esclarecerlos. Sin embargo, sí se conoce, que la HS es una enfermedad multifactorial, poligénica y autoinflamatoria ^(1,4,7).

GENÉTICA:

La historia familiar positiva de los pacientes con HS, sugieren que la genética juega un papel en la patogénesis de esta enfermedad. En el año 2000, un estudio realizado por *Von der Werth et al.* demostró la existencia de herencia autosómica dominante en un tipo de HS familiar. Posteriormente se descubrieron mutaciones no sinónimas, heterocigotas, en el complejo de la gamma-secretasa (γ -secretasa) ^(1,4).

La γ -secretasa es una proteasa intramembranosa relacionada con la proteína precursora de amiloide (APP) y receptores de la vía de señalización Notch, entre otros. Tiene 4 subunidades, codificadas por 6 genes distintos: presenilina (PSEN-1 y PSEN-2), potenciador de la presenilina 2 (PSENEN), nicastrina (NCSTN) y fenotipo defectuoso de la faringe anterior 1 (APH1A y APH1B). Hasta ahora se han detectado 57 mutaciones: 39 en NCSTN, 14 en PSENEN y 4 en PSEN-1 ^(4,7).

Adicionalmente, las mutaciones de la NCSTN interaccionan con adamalislina-17 (ADAM17), una proteasa relacionada con el complejo γ -secretasa, la cual se cree que presenta un papel en el desarrollo de la enfermedad ⁽⁷⁾.

HORMONAS SEXUALES:

No se conoce exactamente el mecanismo patogénico por el cual influyen las hormonas sexuales en esta enfermedad, ya que en distintos estudios no se han visto diferencias significativas entre los niveles de hormonas sexuales en sangre en pacientes con HS y controles sanos. Sin embargo, sí se puede deducir que intervienen puesto que hay claras diferencias entre sexos, y la edad de inicio está directamente relacionada con cambios en las hormonas sexuales ^(3,4,7).

En concreto, hay tres hormonas que parecen tener un papel en la patogénesis: andrógenos, progesterona y prolactina. Se cree que intervienen en la hiperqueratosis infundibular, oclusión folicular y progresión de la enfermedad ⁽³⁾.

En la pubertad, que suele ser el momento de inicio de la enfermedad, es cuando aumentan los niveles de andrógenos y progesterona, y coincide además con la máxima actividad de la enzima androgénica cutánea. También se ha visto que hay una mayor expresión de receptores de andrógenos en las lesiones, especialmente en los túneles (sinus). Por tanto, se puede deducir que los andrógenos participan en la patogenia, lo cual puede explicar que el tratamiento antiandrogénico presente cierta eficacia en la HS. En el periodo premenstrual los niveles de progesterona también son más altos, coincidiendo con brotes premenstruales ^(3,4).

El embarazo puede tener efectos opuestos en las pacientes con HS. Por un lado, puede suponer una mejora de la sintomatología, porque hay un aumento de progesterona que inhibe la diferenciación de los linfocitos T helper (Th) 17 y, en estadios más avanzados del embarazo, incrementan los antagonistas del receptor de la interleuquina (IL) 1 y del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que supone una neutralización de ambas citoquinas –IL-1 y TNF- α –. Sin embargo, la desregulación metabólica y el aumento de peso, pueden empeorar los síntomas durante el embarazo ^(3,4).

Además, hasta un 60% de las pacientes, pueden sufrir exacerbaciones post-parto, lo cual se considera que puede estar relacionado con el aumento de los niveles de prolactina. Por otra parte, en la menopausia, cuando se reduce la producción de hormonas sexuales, suele haber una mejoría de los síntomas ⁽³⁾.

MICROBIOTA CUTANEA:

La microbiota cutánea juega un papel muy importante en la homeostasis de la piel, de ahí que su alteración se asocie al desarrollo de enfermedades dermatológicas. No se sabe exactamente el mecanismo de producción, pero sí se ha demostrado que en los pacientes con HS hay una disbiosis que predispone a la inflamación ⁽⁴⁾.

La piel de los pacientes con HS está frecuentemente colonizada por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterobacteriaceae spp.* pero, además, hay un sobrecrecimiento de bacterias anaerobias: *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* y *Fusobacterium spp.*, sobre todo en los túneles. Por otro lado, hay una disminución de la cantidad de *Cutibacterium acnes* (antiguamente conocida como *Propionibacterium acnes*) en comparación con pacientes sanos ^(4,7).

Se cree que esta deficiencia de *C. acnes* es la que provoca la disrupción del microbioma y, consecuentemente, la formación de un biofilm con respuesta inmune aberrante. Los microorganismos provocan una activación de las vías C3a y C5a del complemento, incrementan la producción de citoquinas por las células T dérmicas, como por ejemplo la IL-17A y el interferón-gamma (INF- γ), y más concretamente la *Prevotella* conlleva un aumento en la secreción de IL-1 e IL-23. Además, tanto *Porphyromonas* como *Prevotella* provocan una secreción excesiva de péptidos antimicrobianos (PAMs) ^(3,4).

La activación de las vías C3a y C5a del complemento, está relacionada a su vez con la activación de receptores de dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD), que junto con los receptores de tipo Toll (TLR) activados por las bacterias, desencadenan el proceso inflamatorio ^(4,7).

Los PAMs, como ya se ha explicado, están alterados en la HS. Encontramos una hiperproducción de β -defensinas humanas tipo 2 y tipo 3 (hBD2 y hBD3), proteínas A7, A8 y A9 de unión a calcio de la familia S100 (S100A7, S100A8 y S100A9), catelicidina humana (LL-37), lipocalina 2 (LCN2), y una hipoproducción de dermcidina ⁽⁴⁾.

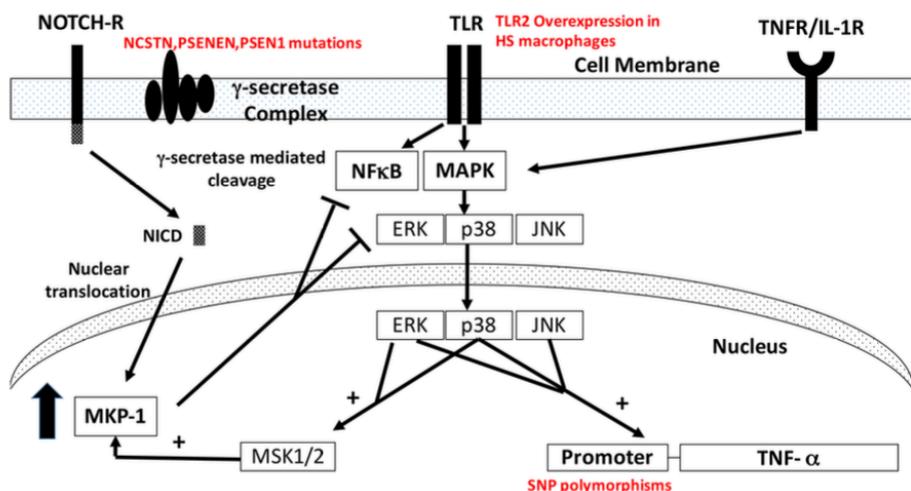
SISTEMA INMUNE:

Inmunidad adaptativa: en la dermis papilar y reticular de las lesiones de la HS, hay abundantes linfocitos Th17, que producen principalmente IL-17. La función de los linfocitos Th17 eclipsa la de otros subtipos de linfocitos Th. En lesiones crónicas de HS, en el punto de ruptura folicular de la dermis, están elevadas los linfocitos B CD20+ y CD138+ ⁽⁹⁾.

Inmunidad innata: se ha visto que los macrófagos desarrollan un papel fundamental en la patogénesis de la HS, y por ello los trataremos a parte. Las células natural killer (NK) también están implicadas en la patogenia, se encuentran aumentadas en las lesiones de HS, y son productoras de INF- γ ⁽⁹⁾.

Macrófagos: infiltran la dermis reticular de las lesiones de la HS y producen citoquinas como IL-23, IL1- β y TNF- α . En los macrófagos de los pacientes con HS, están sobreexpresados los receptores Toll tipo 2 (TLR2). Esta sobreexpresión induce la producción de IL-12 y TNF- α , explicando porqué estas citoquinas están sobreexpresadas en las lesiones de la HS. Por otro lado, en los macrófagos activados por TLR, la vía señalización Notch es importante para generar una retroalimentación negativa mediante la inhibición del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B). Además, la vía señalización de Notch, inhibe la producción de citoquinas dependientes de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), a través de la inducción de MAPK-desfosfatasa-1 (MKP-1). Por lo tanto, la deficiencia de retroalimentación negativa que se produce en la alteración de la vía de señalización Notch, como se encuentra en la HS familiar, da como resultado una sobreactivación de los macrófagos, que a su vez genera una secreción no regulada de citoquinas proinflamatorias ⁽⁹⁾.

Figura 2. Implicaciones del complejo γ -secretasa, mutaciones del promotor TNF- α y sobreexpresión de TLR2 en HS.



Fuente: *The critical role of macrophages in the pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa. Inflammation Research.* Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. (9)

Como se representa en la **figura 2**, la vía TLR/MAPK/NFκB activa la transcripción de genes de varias citoquinas proinflamatorias, incluidas TNF-α, IL-1β e IL-23. La señalización Notch/γ-secretasa se encarga de inhibir la activación de estos factores de transcripción proinflamatorios, mediante aumento de MKP-1, que inhibe MAPK y NFκB. En la HS familiar, con mutaciones en el complejo γ-secretasa, la alteración de la vía de señalización Notch da como resultado una disminución de la inhibición de la vía inflamatoria TLR/MAPK. La activación de mutaciones en el promotor TNF-α también dará como resultado una sobreexpresión de la cascada proinflamatoria. Además, la sobreexpresión de TLR2, como se observa en los macrófagos en las lesiones de HS, es otra forma de sobreactivación de esta vía ⁽⁹⁾.

CITOQUINAS:

En la HS hay un ambiente proinflamatorio, con producción alterada de citoquinas ⁽⁷⁾:

Familia IL-1: en la HS se ha visto una hiperactividad de la vía IL-1, habiéndose encontrado tanto IL-1α como IL-1β en el material purulento producido por las lesiones. También se ha visto un incremento de la IL-36 en queratinocitos y en el suero de pacientes con HS ⁽⁴⁾.

Familia IL-12: dentro de esta familia tienen sobre todo relevancia la IL-12 (interviene en la diferenciación de los linfocitos Th1) y la IL-23 (interviene en la maduración de los linfocitos Th17). Esto es debido a que los macrófagos que infiltran la dermis en las lesiones de la HS secretan estas dos citoquinas en abundancia ⁽⁴⁾.

Familia IL-10: por un lado, se ha demostrado que en las lesiones de HS hay una sobreexpresión de IL-10, que se correlaciona con un déficit de IL-20 e IL-22 (reguladores de la expresión de PAMs). Por otro lado, los niveles de IL-26 están aumentados tanto en plasma como en la piel lesionada, y se correlacionan con el nivel de gravedad de la enfermedad. La IL-26 es una citoquina antimicrobiana y proinflamatoria secretada por linfocitos Th17; por tanto, la IL-26 se asocia con el fallo de la defensa antimicrobiana de la piel en la HS ⁽⁴⁾.

Familia IL-17: esta familia de citoquinas está implicada formando un bucle inflamatorio de retroalimentación positiva, y además la expresión de IL-17 es significativamente mayor en lesiones de HS que en piel sana. La IL-17A estimula la producción de IL-17C por los queratinocitos y potencia la acción de la IL-1β. De esta manera, tanto IL-17C como IL-1β, estimulan a los linfocitos Th17, que a su vez producen IL-17F e IL-17A, perpetuando el bucle ⁽⁴⁾.

TNF-α e IFN-γ: el TNF-α es una citoquina proinflamatoria, producida principalmente por macrófagos, que promueve la secreción de otras citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. Se ha visto que su expresión está aumentada en las lesiones de pacientes con HS, además se puede deducir que interviene en la patogénesis de la enfermedad por la eficacia de los fármacos anti-TNF como tratamiento. El IFN-γ se encuentra aumentado en las lesiones más recientes ⁽⁴⁾.

INFLAMASOMA:

El inflamasoma es un complejo proteico que se encuentra en neutrófilos y macrófagos. Está compuesto por un sensor (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, NLRP3), un adaptador (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) y un efector (caspasa-1). Se activa en reconocimiento a patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), y tiene como función principal activar los procesos autoinflamatorios a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-17, IL-23 y TNF- α ^(4,7).

Se ha relacionado con la HS, porque en estos pacientes está aumentada la actividad de la caspasa-1 y hay una mayor expresión de NLRP3 ⁽⁴⁾.

FACTORES AMBIENTALES:

Tabaco:

En fumadores se detectan niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y TNF- α , está aumentada la expresión de linfocitos Th17, hay descenso de linfocitos T reguladores y desregulación de la vía Notch, contribuyendo al ambiente proinflamatorio de la HS ^(4,7).

La nicotina es uno de los principales componentes del tabaco de manera que, al inhalar el humo del tabaco, esta actúa en los receptores nicotínicos de acetilcolina. Estos receptores se encuentran en queratinocitos, sebocitos y células inmunes y, específicamente, en los pacientes con HS hay una gran expresión de estos receptores en torno a la unidad pilosebácea ⁽⁷⁾.

El efecto de la nicotina en los queratinocitos resulta en la alteración de procesos como la quimiotaxis, la liberación de citoquinas y el estrés oxidativo y, además, estimula la diferenciación de queratinocitos y la hiperplasia epidérmica. Las dioxinas, otro componente del tabaco, provocan también hiperqueratinización de la unidad pilosebácea y metaplasia de las glándulas sebáceas. Por tanto, en la HS el tabaco conduce a la hiperplasia infundibular y oclusión folicular ⁽⁷⁾.

Por otro lado, el tabaco promueve la disbiosis y alteración del sistema inmune innato, lo que facilita el crecimiento de *S. aureus* e inhibición de la síntesis de PAMPs, creando una situación de fácil acceso a la invasión bacteriana ⁽⁷⁾.

Obesidad:

Se ha observado que la mayoría de pacientes con HS tienen sobrepeso u obesidad, por lo que se deduce que hay una asociación entre la obesidad y la HS. Esta condición puede contribuir al desarrollo de la enfermedad por distintos mecanismos ⁽⁴⁾.

Por un lado, ocasiona pliegues de piel de mayor tamaño, lo que favorece la fricción y, por tanto, la oclusión folicular y la rotura de folículos dilatados, y la temperatura y humedad de estos pliegues favorecen el crecimiento bacteriano ⁽⁴⁾.

Por otro lado, la obesidad genera un estado proinflamatorio. Los adipocitos y macrófagos del tejido graso de estos pacientes, secretan adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que contribuyen a la inflamación de la piel ^(4,7).

1.1.4. Manifestaciones Clínicas

La HS es una enfermedad en la que las lesiones, como ya se mencionó previamente, aparecen característicamente en áreas intertriginosas ricas en glándulas apocrinas. Predomina la afectación de axilas (siendo el área más frecuentemente afectada), área inguinal y parte interna de los muslos, región perianal y perineal, región glútea, región mamaria y submamaria, región pubiana, escroto y vulva, tronco y, de manera más excepcional, cuero cabelludo y áreas retroauriculares ^(3,6).

Las manifestaciones clínicas de la HS son el resultado de la oclusión de las unidades folículo-pilosebáceas. Se traduce en nódulos inflamatorios recurrentes, que evolucionan a la formación de abscesos, fístulas y túneles que supuran, y finalmente bandas de cicatrices hipertróficas y fibrosas ^(6,10).

Estas manifestaciones en la piel producen síntomas como dolor, mal olor, secreciones purulentas y desfiguración, que conllevan distintas repercusiones y limitaciones para estos pacientes, tanto a nivel físico como en la esfera psicológica ^(6,10).

Como complicaciones, las cicatrices que se producen en los pliegues pueden provocar una reducción de la movilidad y obstrucción linfática, dando lugar a linfedema ⁽⁶⁾.

El diagnóstico se hace en base a las manifestaciones clínicas, y debe cumplir los siguientes criterios: 1) Presencia de nódulos inflamatorios, abscesos, y túneles (fístulas o sinus) en la piel; 2) Aparición en áreas anatómicas típicas (axilas, pliegues mamarios, ingles, región perineal y glútea); y 3) Recurrencia y cronicidad ⁽¹⁰⁾.

1.1.5. Escalas de Gravedad

Existen diferentes escalas para evaluar la gravedad de la que tienen en cuenta distintos parámetros. Para la clasificación de forma cualitativa se utiliza la estadificación de Hurley, mientras que de forma cuantitativa se utilizan la puntuación de Sartorius o puntuación de Sartorius modificada, la Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assesment (HS-PGA) o la Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), entre otras ⁽⁶⁾.

ESTADIFICACIÓN DE HURLEY:

Es la más utilizada en la práctica clínica, ya que es la más sencilla y rápida de aplicar; sin embargo, tiene limitaciones puesto que no se valora el número de lesiones ni el número de zonas afectadas ^(6,11).

Se clasifica a los pacientes en 3 grupos, I, II y III, según presencia y extensión de cicatrices y fístulas, que determinan la gravedad, tal y como se representa en la **tabla 1** ⁽⁶⁾.

Tabla 1. Estadíos de la clasificación de Hurley.

Hurley I	Formación aislada o múltiple de abscesos aislados sin cicatrices o fístulas.
Hurley II	Abscesos recurrentes, una sola o múltiples lesiones ampliamente separadas con formación del tracto fistuloso.
Hurley III	Múltiples abscesos y fístulas interconectadas por todo el área, y presencia de cicatrices.

Fuente: Formación Dermatológica en Hidradenitis Suppurativa o acné inversa. Arantón Areosa L, Palomar Llatas F, Rumbo Prieto JM. (6)

Figura 3. Estadíos de la clasificación de Hurley.



Fuente: A practical guide for primary care providers on timely diagnosis and comprehensive care strategies for Hidradenitis Suppurativa. Garg A, Naik HB, Kirby JS. (10)

PUNTUACIÓN DE SARTORIUS Y SARTORIUS MODIFICADA:

En este caso se tienen en cuenta de forma aislada cada una de las zonas afectadas, y se adjudica una puntuación en función del tipo de lesión (absceso, fístula drenante o no drenante, nódulo inflamatorio o no inflamatorio, cicatriz hipertrófica), la distancia entre 2 lesiones relevantes y si las lesiones están separadas por piel normal ⁽¹¹⁾.

La puntuación de Sartorius modificada valora los mismos aspectos, pero se centra en las lesiones inflamatorias (nódulos y fístulas) en 3 localizaciones (axilas, ingles y glúteos) ^(11,12).

Así, con la puntuación de Sartorius se obtiene una puntuación global, mientras que con la puntuación de Sartorius modificada se obtiene una puntuación para cada área y una general ^(11,12).

HIDRADENITIS SUPPURATIVA PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT (HS-PGA):

Es una de las escalas más utilizadas para los ensayos clínicos, ya que permite valorar la respuesta terapéutica y hacer un seguimiento de la progresión ⁽¹¹⁾.

Clasifica la HS en 6 grados (sin lesiones, mínimo, leve, moderado, severo y muy severo) teniendo en cuenta el total de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y no inflamatorios de todas las zonas afectadas ⁽¹¹⁾.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA CLINICAL RESPONSE (HiSCR):

Es un modelo utilizado sobre todo para medir la respuesta al tratamiento. Consiste en hacer un recuento de las lesiones inflamatorias en un momento determinado y establecerlo como “basal”, de manera que en sucesivos contajes se puede valorar si han disminuido las lesiones ^(11,13).

INTERNATIONAL HIDRADENITIS SUPPURATIVA SEVERITY SCORE SYSTEM (IHS4):

Esta escala es práctica y fácil de calcular, tiene en cuenta solo los aspectos clínicos de la HS, y se puede utilizar de manera complementaria a la HiSCR ⁽¹⁴⁾.

Se obtiene una puntuación sumando el número de nódulos multiplicado por 1, más el número de abscesos multiplicado por 2, más el número de fístulas multiplicado por 4. Así, clasifica la HS en leve si la puntuación total es de 3 o menos, moderada si es 4-10, o severa si es de 11 o más ⁽¹⁴⁾.

1.1.6. Comorbilidades de la HS

Enfermedades dermatológicas:

En pacientes con HS se ha visto un aumento de la prevalencia respecto a los controles de distintos trastornos cutáneos como acné, quiste pilonidal, o celulitis disecante del cuero cabelludo, esta última se cree que puede ser la forma de presentación de la HS en el cuero cabelludo. También se ha relacionado la HS con el pioderma gangrenoso (sobre todo en pacientes con enfermedad de Crohn) y el herpes zóster ⁽¹⁵⁾.

Síndrome metabólico:

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones cardiometabólicas, que suponen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 y enfermedad cardiovascular. En 2009 se definieron unos criterios diagnósticos unificados, se considera que un individuo padece SM cuando cumple 3 de 5, estos son: perímetro de cintura en función de la población y etnia, triglicéridos ≥ 150 mg/dl o uso de medicación para reducirlos, bajos niveles de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres) o uso de medicación para la hiperlipemia, presión arterial elevada (sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mmHg) o tratamiento antihipertensivo y nivel de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o uso de medicación para la DM ^(16,17).

En la obesidad se produce un aumento de las citoquinas proinflamatorias así como insulinoresistencia. Este ambiente proinflamatorio explicaría la asociación entre obesidad y HS, suponiendo una prevalencia aumentada entre el 5.9%-73.1% ⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, en la HS se altera la vía de señalización Notch conduciendo a una elevación de TNF- α y consecuentemente alteración del mecanismo de acción de la insulina. Por este motivo también hay una asociación entre HS y DM ⁽¹⁵⁾.

También se ha visto un aumento de la prevalencia de dislipemia en pacientes con HS, entre un 3.3%-45.3% ^(2,15).

Por tanto, todo esto concuerda con el aumento de la prevalencia de SM en pacientes con HS, variando entre 10.4%-50.6% ⁽¹⁵⁾.

Enfermedad cardiovascular:

La HS se asocia a factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad, el tabaco, la DM y la dislipemia. Además, por la elevación de factores proinflamatorios como la IL-6 y el TNF- α , que condicionan una inflamación sistémica de forma crónica, se produce disfunción endotelial, aterosclerosis y trombosis ⁽¹⁵⁾.

Como consecuencia de ello, en la HS se ha observado mayor prevalencia de hipertensión y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés *major adverse cardiovascular events*). En los MACE se incluyen el síndrome coronario agudo (SCA), el accidente cerebrovascular (ACV) y la muerte cardiovascular ⁽¹⁵⁾.

Comorbilidades psiquiátricas y psicológicas:

La calidad de vida empeora en los pacientes con HS por el impacto que tiene ésta enfermedad, provocando imposibilidad para acudir a trabajar y desempleo, sentimiento de soledad y deterioro de la vida sexual. Por consiguiente, los pacientes con HS tienen más riesgo de sufrir depresión, trastorno de ansiedad generalizada y suicidio, habiéndose evidenciado una mayor incidencia de muerte por suicidio en pacientes con HS ^(2,15).

Enfermedades endocrinas:

Se ha asociado la HS al síndrome de ovario poliquístico. Las mujeres con HS tienen el doble de riesgo de padecerlo, y la prevalencia es de 9.0% frente a 2.9% de los controles ^(2,15).

También se ha observado en diversos estudios que hay mayor prevalencia de DM en pacientes con HS comparado con grupos control, variando desde un 7.1% hasta 24.8% ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a las enfermedades relacionadas con la afectación tiroidea, hay variabilidad en los resultados, ya que hay estudios que no muestran asociación, mientras que otros sí que han encontrado asociaciones significativas. Concretamente se vio relación entre HS e hipotiroidismo tanto en hombres como mujeres, y con el hipertiroidismo solo en mujeres, ambos trastornos se relacionan en pacientes con HS no fumadores ^(18,19).

Enfermedades gastrointestinales:

La HS se asocia a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Estas enfermedades presentan características similares, además de presentar desregulación inmune y relación con las citoquinas IL-1 β e IL-17 ^(2,15).

Enfermedades reumatológicas:

La prevalencia de espondiloartritis, de predominio axial, es del 28.2% en pacientes con HS frente a 2.6% en controles. En ambas enfermedades ha aumentado de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-17 y TNF, lo cual podría explicar su asociación ^(2,15).

Neoplasias:

Se ha demostrado un aumento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin, y de linfoma cutáneo de células T. Probablemente sea debido al ambiente de inflamación crónica ⁽²⁾.

Consumo de tóxicos:

Entre los pacientes con HS hay un mayor consumo de tabaco y, además, fumar supone un factor de riesgo para el desarrollo de HS. Como ya se ha comentado, la nicotina, produce hiperplasia e hiperqueratosis infundibular, altera el microbioma cutáneo, estimula la liberación de TNF- α , y en general predispone a una alteración del funcionamiento del sistema inmunitario. Además, en células que se cree que tienen relación con la patogenia de la HS, se han encontrado receptores nicotínicos de acetilcolina ⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, los pacientes con HS tienen mayor riesgo de trastorno por abuso de sustancias por toda la comorbilidad psiquiátrica y psicológica ya mencionada, y por el dolor crónico que sufren ⁽¹⁵⁾.

1.1.7. Tratamiento general

En la actualidad no existe un tratamiento curativo, por lo que el tratamiento de la HS consistirá en distintos abordajes con el fin de manejar los síntomas. Debe ser individualizado dependiendo del número y tipo de lesiones, y de la localización anatómica de estas, y multidisciplinar, con un equipo de dermatólogos, enfermeros, cirujanos y psicólogos clínicos ^(5,10,20).

Los objetivos deben ser: 1) Reducir la aparición de nuevas lesiones, minimizar el dolor y la supuración; 2) prevenir la progresión y formación de cicatrices; 3) tratar las lesiones y cicatrices ya formadas ⁽¹⁰⁾.

MEDIDAS GENERALES:

Existen una serie de medidas que se deben aplicar en todo paciente con HS, independientemente de la gravedad de la enfermedad: educación sanitaria y apoyo psicológico, evitar traumatismos y fricción de la piel, deshabituación tabáquica y control de peso. Además, es importante el manejo de las comorbilidades y del dolor, para lo cual se pueden emplear desde antiinflamatorios no esteroideos hasta analgesia opiácea. También se recomienda higiene con antisépticos como peróxido de benzoilo, clorhexidina y piritona de zinc, como tratamiento concomitante, ya que reduce la tasa de resistencias a antibióticos ^(10,21,22).

TRATAMIENTO MÉDICO:

1) Tratamiento tópico:

- Clindamicina tópica: se ha demostrado su eficacia en pacientes con enfermedad leve localizada (estadios de Hurley I y II), para el control de los brotes. No se recomienda su uso a largo plazo por la aparición de resistencias ⁽²⁰⁾.
- Glucocorticoides intralesionales: tienen su utilidad en el tratamiento de nódulos inflamatorios ⁽²⁰⁾.
- Ácido azelaico o retinoides tópicos: se recomiendan como tratamientos a largo plazo, ya que clínicamente se ha observado beneficio ⁽²⁰⁾.

2) Tratamiento sistémico:

En pacientes con enfermedad más avanzada (estadios de Hurley II y III), no suele ser suficiente con tratamiento tópico, y requieren tratamiento sistémico ⁽²⁰⁾.

Los tratamientos sistémicos con antiinflamatorios, corticoides o inmunomoduladores no están recomendados como tratamientos estándar, y deben usarse solo en casos de intolerancia o contraindicación de las terapias antibióticas ^(20,21).

Antibióticos:

- Tetraciclinas sistémicas (vía oral): es el tratamiento de elección en enfermedad leve-moderada extendida ^(20,21).
- Rifampicina y clindamicina sistémicas: son el tratamiento de elección para enfermedad moderada-severa o cuando hay falta de respuesta a las tetraciclinas ^(20,21).
- Metronidazol/Moxifloxacino/Rifampicina: son tratamientos de segunda o tercera línea en enfermedad leve-moderada ⁽²¹⁾.
- Ertapenem intravenoso: se emplea en casos severos refractarios, incluso como puente hasta la cirugía ⁽²¹⁾.

Terapia hormonal:

Normalmente se utilizan como adyuvantes. Algunos ejemplos son: anticonceptivos antiandrogénicos, finasterida, metformina o espironolactona ⁽²¹⁾.

Retinoides sistémicos:

La isotretinoína no está recomendada como tratamiento estándar en la HS; en cambio, la acitretina se puede utilizar como segunda o tercera línea de tratamiento en enfermedad moderada-severa ⁽²¹⁾.

Terapias biológicas:

Los fármacos biológicos están indicados en casos de enfermedad moderada-severa (estadios de Hurley II y III) que no responden a los tratamientos convencionales ^(4,20).

En estos casos, el tratamiento de primera línea para mayores de 12 años es el adalimumab y, como segunda línea, se puede emplear infliximab, ambos inhibidores

del TNF- α . Sin embargo, el adalimumab es el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la HS moderada-severa ^(4,20,21).

En caso de refractariedad a los tratamientos ya mencionados se pueden emplear otros tratamientos biológicos, algunos ejemplos son: apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa-4), anakinra (inhibidor del receptor IL-1), secukinumab (inhibidor IL-17) y ustekinumab (inhibidor IL-12/23) ^(4,21).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

En pacientes con enfermedad avanzada (estadíos de Hurley II y III), el tratamiento médico, sobre todo en monoterapia, tiene eficacia limitada, y la cirugía ha demostrado jugar un importante papel, por lo que en estos casos debe considerarse una combinación de tratamiento médico y quirúrgico para alcanzar un mayor control de las lesiones ^(5,20).

Cuando las lesiones son persistentes, están presentes túneles y cicatrices, se requiere cirugía para retirar todo el tejido afectado y prevenir la recurrencia. Para ello se puede hacer uso de distintas técnicas: extirpación local o extensa, incisión y drenaje (limitado sobre todo al manejo de abscesos agudos inflamados), criosulfación, “deroofting” (especialmente útil para los tractos sinuosos) y/o técnicas láser ^(5,20).

1.2. PROTEÍNA QUIMIOATRAYENTE DE MONOCITOS 1 (MCP-1 o CCL2)

1.2.1. Concepto

La proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1), también conocida como ligando de quimiocinas 2 (CCL2), es una citoquina proinflamatoria que se produce constitutivamente o en respuesta al estrés oxidativo, otras citoquinas o factores de crecimiento (como IL-1, IL-4, TNF- α , INF- γ , factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial y el lipopolisacárido bacteriano), en relación al daño tisular. Es secretada principalmente por monocitos y macrófagos, pero también por otro tipo de células tales como epiteliales, endoteliales, mesangiales, de músculo liso, fibroblastos, astrocitos y microglía ⁽²³⁻²⁶⁾.

La MCP-1 es una proteína de 76 aminoácidos con un tamaño de 13 kDa, perteneciente a la familia de citoquinas C-C, caracterizada por tener moléculas de cisteína unidas cerca del extremo N-terminal. El gen que codifica la MCP-1 se encuentra en el cromosoma 17 (17q11.2-q21.1), y se compone de 3 exones y 2 intrones ⁽²³⁻²⁵⁾.

Actúa fundamentalmente a través de receptores de quimiocinas CC tipo 2 (CCR2), a través de la activación de la vía MAPK, la vía de señalización Akt y la vía Janus Kinasa-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT). El objetivo directo de la señalización de CCR2 es la proteína 1 inducida por la proteína quimiotáctica de

monocitos 1 (MCP-1), también conocida como regnasa-1. La MCP-1 es una ribonucleasa cuya función principal es mantener la homeostasis del sistema inmune destruyendo los ARNm de algunas citoquinas proinflamatorias y factores de transcripción, como IL-1 β , MCP-1 and TNF α (23,26-28).

El eje CCL2/CCR2 actúa principalmente dirigiendo la migración e infiltración de monocitos y macrófagos, aunque en menor medida también de células NK, microglía y linfocitos T memoria, a los lugares de inflamación. Se ha demostrado que la MCP-1 es la citoquina principal responsable de atraer los monocitos al foco de inflamación. Los monocitos circulantes, expresan receptores CCR2, y a través de ellos, migran desde la circulación sanguínea siguiendo el gradiente de MCP-1 (26,27,29,30).

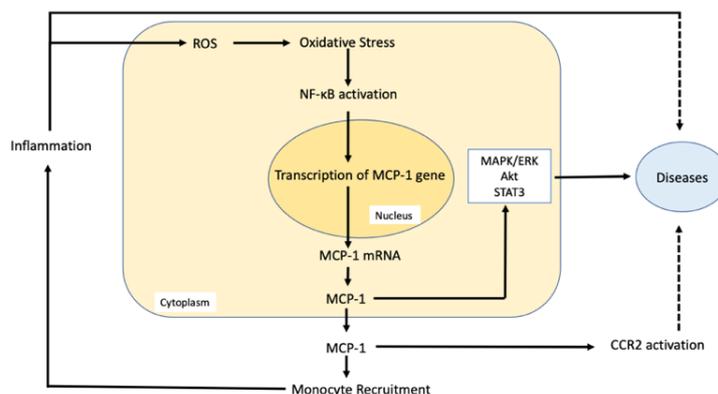
En el caso concreto de la piel, la MCP-1 es producida sobre todo por macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. Los monocitos a través de los receptores CCR2 migran desde la circulación sanguínea a la piel, donde se diferencian a macrófagos y desempeñan un papel como células presentadores de antígenos y secretan más TNF- α , generando un bucle inflamatorio, puesto que TNF- α estimula la producción de más MCP-1 (29,31).

Además, la MCP-1 promueve la secreción de IL-4 por los linfocitos T y es un factor determinante en la polarización de los linfocitos T helper, desde el fenotipo Th0 al fenotipo Th2. Al polarizar la respuesta inmune hacia Th2 se inhibe la respuesta Th1, y por lo tanto, se inhibe el desarrollo de las células que secretan INF- γ , consecuentemente esto puede tener efectos en la respuesta inmune frente a virus (23-25,30).

En resumen, es una citoquina implicada en la quimiotaxis y adhesión celular de monocitos, facilitando su extravasación a los tejidos inflamados, regula la respuesta inflamatoria y modula la respuesta inmunitaria (activando otras células como macrófagos y linfocitos) (23,26,27,29).

Por su mecanismo de acción, está implicada en la patogenia de distintas enfermedades y por eso varios estudios sugieren que los niveles de MCP-1 podrían ser una herramienta útil para valorar el nivel de inflamación (23).

Figura 4. Mecanismo de inducción de MCP-1 y acción.



Fuente: MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. (23)

1.2.2. MCP-1 y riesgo cardiovascular

MCP-1 y aterosclerosis subclínica

Con la edad, se producen cambios inevitables en las paredes de los vasos, como el aumento del grosor de la íntima-media de la carótida. Esta es una medida que se emplea para valorar el estado cardiovascular global, además de como predictor de enfermedad coronaria y cerebrovascular. La MCP-1 se ha asociado con un mayor grosor de la íntima-media de la carótida, lo que supone una asociación de la MCP-1 con un mayor deterioro de los vasos ⁽³⁰⁾.

La MCP-1 está implicada en la patogénesis de la aterosclerosis, especialmente en las primeras fases. La MCP-1 secretada por las células endoteliales, como se ha mencionado, ejerce su acción quimiotáctica a través de receptores CCR2, atrayendo a los monocitos y macrófagos al subendotelio de la pared vascular ^(30,32).

Se ha visto que los niveles de MCP-1 están elevados en los pacientes con aterosclerosis subclínica. Específicamente, los niveles de MCP-1 están asociados a aterosclerosis subclínica en mujeres postmenopáusicas sin enfermedad cardiovascular o DM, y a la severidad de esta aterosclerosis. Esto puede tener relación con la reducción de estrógenos que se produce en la menopausia, lo que supone la pérdida de un factor cardioprotector y, consecuentemente, un aumento significativo del riesgo cardiovascular ⁽³⁰⁾.

La importancia de la detección de la aterosclerosis subclínica, radica en que es un momento que permite el manejo efectivo de estos riesgos para prevenir eventos cardiovasculares ⁽³⁰⁾.

MCP-1 y eventos cardiovasculares recurrentes

Por un lado, la MCP-1 se ha correlacionado con diferentes factores de riesgo cardiovascular, como la enfermedad coronaria estable (estudio MONICA) y la enfermedad arterial periférica (estudio Atherosclerosis Risk in Communities), y se ha asociado a infarto de miocardio y muerte en pacientes con SCA ⁽³²⁻³⁴⁾.

Esto guarda relación con el hecho de que, en pacientes con enfermedad cardiovascular, se ha visto que los niveles de MCP-1 están elevados y los receptores CCR2 están sobreexpresados. Además, en las placas de ateroma ricas en macrófagos también está sobreexpresada la MCP-1 ^(30,32).

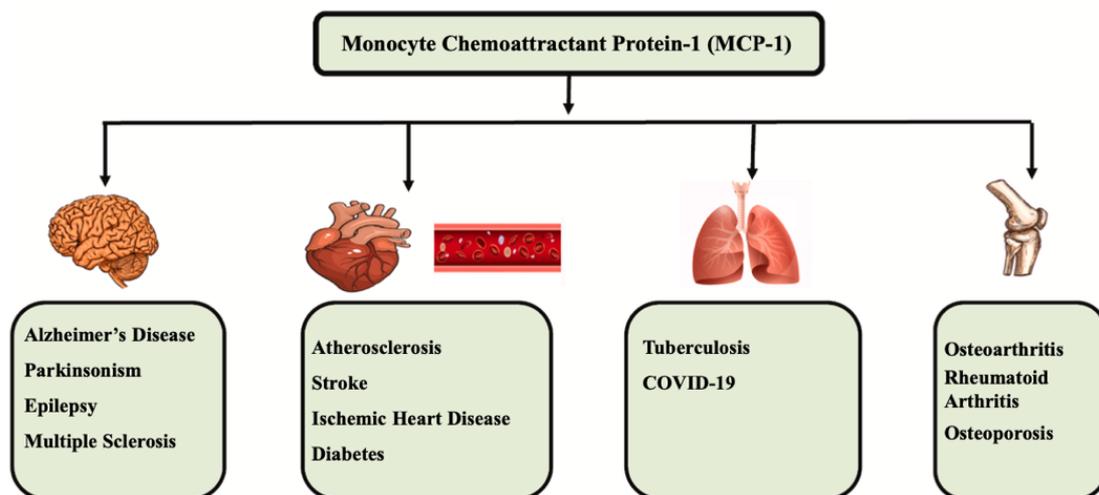
Por otro lado, es conocido que los pacientes con inflamación persistente tienen mayor riesgo cardiovascular, ya que la inflamación contribuye a la formación y progreso de las placas de ateroma. Actualmente, se considera que un paciente está en estado de inflamación persistente cuando los niveles de PCR son mayores de 2 mg/L. Estos pacientes, tienen niveles aumentados de MCP-1, y mayor riesgo de desarrollar eventos isquémicos agudos ⁽³²⁾.

Por lo tanto, niveles altos de MCP-1 están específicamente asociados con eventos isquémicos agudos de forma recurrente en pacientes con inflamación sistémica, sobre todo cuando se trata de pacientes con inflamación persistente ⁽³²⁾.

1.2.3. MCP-1 en la patogénesis de distintas enfermedades

Como se mencionó en anteriores apartados, debido a la participación de la MCP-1 en diversas vías de inflamación, contribuye en la patogénesis de distintas enfermedades (Figura 5) ⁽²³⁾.

Figura 5. Implicación de MCP-1 en distintas enfermedades.



Fuente: MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. (23)

MCP-1 en conectivopatías autoinmunes: polimiositis y dermatomiositis

La polimiositis y la dermatomiositis son enfermedades inflamatorias que afectan principalmente al músculo esquelético y la piel, aunque también tienen una gran afectación pulmonar. Están muy relacionadas con enfermedades autoinmunes ⁽³⁵⁾.

Los niveles de MCP-1 son significativamente más altos en pacientes que padecen alguna de estas dos enfermedades y hay estudios que sugieren un papel de la MCP-1 en su patogénesis. Más concretamente, se relaciona con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial como complicación, ya que la MCP-1 interviene en la respuesta inflamatoria y fibrótica pulmonar ⁽³⁵⁾.

MCP-1 en diabetes mellitus y retinopatía diabética

Los niveles de MCP-1 están elevados tanto en la DM tipo 1 como tipo 2. Estos niveles se asocian a la insulinoresistencia y a las complicaciones de la DM como la nefropatía y la retinopatía diabéticas. En la nefropatía diabética, la MCP-1 contribuye al daño tubular renal y por tanto a la progresión de la nefropatía ⁽²³⁾.

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la DM y una causa importante de ceguera adquirida. Se ha planteado que la MCP-1 se produce de manera local por células de la retina (endoteliales, células de Müller, microglía y epitelio pigmentario) en relación a niveles altos de glucosa, contribuyendo a la neovascularización y procesos inflamatorios en el humor vítreo y acuoso, lo que justifica porque los niveles hallados de MCP-1 en estos fluidos son mayores que en el suero ^(23,24).

MCP-1 en vasculitis sistémicas

Las vasculitis sistémicas son enfermedades inflamatorias sistémicas, en las que la inflamación y necrosis no infecciosa conduce a la oclusión de vasos y consecuente isquemia. Diversos estudios sitúan la MCP-1 como un factor clave en el desarrollo de las vasculitis. Se ha visto que los niveles en suero de MCP-1 están más elevados en los pacientes que padecen ciertos tipos de vasculitis sistémica, y más concretamente cuando estos pacientes tienen además afectación renal ⁽³⁶⁾.

MCP-1 en enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la limitación al flujo aéreo debida a una combinación de afectación bronquial y parenquimatosa con enfisema ⁽³⁷⁾.

Hay una clara relación del desarrollo de EPOC con el tabaco. Se ha visto que en los pacientes fumadores, tanto con EPOC como fumadores sanos, los niveles de MCP-1 son más elevados en el líquido broncoalveolar. Adicionalmente, en los pacientes con EPOC también hay una elevación de los niveles de MCP-1 en plasma; concretamente, en estudios recientes se ha visto que el incremento se produce en los pacientes EPOC con fenotipo enfisematoso (comparado con controles sanos y controles fumadores sanos) ⁽³⁷⁾.

MCP-1 en el síndrome metabólico

Como se ha comentado con anterioridad, el SM es la agrupación de varios factores de riesgo cardiovascular: obesidad abdominal, dislipemia, alteración de la glucosa y presión arterial elevada, lo cual provoca en los pacientes un estado protrombótico e

inflamatorio. En la patogénesis del SM, la inflamación es un factor clave y está muy relacionada con la MCP-1 ⁽³⁸⁾.

Los niveles de MCP-1 se asocian a un incremento en los niveles de los perímetros de cintura (obesidad abdominal) y cadera, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa y presión arterial diastólica. Además, también se ha visto que los niveles de MCP-1 se relacionan con el desarrollo de complicaciones metabólicas ⁽³⁸⁾.

Específicamente, se ha visto que la asociación entre MCP-1 y las alteraciones clínico-metabólicas y antropométricas es más significativa en sujetos jóvenes (18-60 años) con SM ⁽³⁸⁾.

MCP-1 en trastornos cerebrales

La MCP-1 también se asocia con los trastornos cerebrales relacionados con la neuroinflamación como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis múltiple (EM), en los cuales la inflamación crónica supone un factor determinante en el inicio y progreso ⁽²³⁾.

En la EA, los niveles de MCP-1 están elevados en suero, líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina, además está presente en las placas seniles y microglía (activándola) y se correlaciona con p-tau y β -amiloide. En la EP, la MCP-1 también está elevada en el LCR y microglía, y se correlaciona con el progreso de la enfermedad y los síntomas no motores, sobre todo con los síntomas depresivos. En la EM, la implicación de la MCP-1 varía en función del subtipo, pero sí se ha observado que en la EM primaria progresiva hay un aumento intratecal de la MCP-1, y en la EM secundaria progresiva tanto astrocitos como microglía secretan MCP-1 ⁽²³⁾.

Tras una crisis epiléptica, también se ha visto que hay mayor producción de MCP-1 y expresión de CCR2 en las neuronas y microglía de la zona epileptogénica. Tras el estatus epiléptico se produce por esta vía una neurodegeneración ⁽²³⁾.

MCP-1 en psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que existe afectación cutánea, de las articulaciones y de las uñas. Las lesiones características son pápulas eritematosas pruriginosas y parches descamativos. Esta entidad se asocia a diferentes enfermedades, tales como la hipertensión, la obesidad, la DM, el SM, la enfermedad cardiovascular o la depresión ^(29,39).

Hay estudios que demuestran la producción de MCP-1 por los queratinocitos en la piel de pacientes con psoriasis, que además crea un bucle de retroalimentación positiva con TNF- α e IFN- γ perpetuando la inflamación ⁽²⁹⁾.

Giustizieri et al. realizaron un estudio en pacientes con dermatitis atópica y psoriasis concluyendo que los queratinocitos de estos pacientes, en respuesta a la estimulación por IFN- γ , producían de manera aberrante mayores cantidades de MCP-1, y esta atraía leucocitos a la piel contribuyendo así a la patogénesis de esta enfermedad ^(29,40).

Asimismo, *Gao et al.* demostraron que los niveles séricos de MCP-1 eran significativamente mayores en pacientes con psoriasis al compararlo con un grupo control ⁽⁴²⁾.

La interacción de MCP-1 y su receptor es crucial en la migración de los monocitos a las lesiones psoriásicas, y la activación de macrófagos es crucial para la progresión y mantenimiento de la inflamación cutánea en la psoriasis ^(29,31).

MCP-1 en otras enfermedades

La MCP-1, inducida por TNF- α y producida por las células epiteliales gástricas estimuladas por *Helicobacter pylori*, supone un elemento determinante en la fase inflamatoria de la ulceración gástrica. Por otro lado, los niveles de MCP-1 están elevados en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), contribuyendo a la inflamación de la mucosa, y también se ha relacionado que los niveles se incrementan tras infecciones de las bacterias asociadas a la EII ⁽²³⁾.

Se ha demostrado una secreción de MCP-1 por parte de células tumorales y estromales en varios cánceres, tales como cáncer de mama, ovario, próstata, carcinoma de células escamosas de esófago y osteosarcoma. En éstos interviene por diversos mecanismos, entre ellos favorece la angiogénesis, invasión y metástasis. En cambio, se ha visto que en el cáncer pancreático, es un factor protector ya que impide la proliferación y aumenta la apoptosis de células tumorales ⁽²³⁾.

En cuanto a la MCP-1 e infecciones respiratorias, se puede destacar su relación con el COVID-19 (coronavirus disease-2019) y la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En el COVID-19 los niveles de MCP-1 están elevados, según han constatado estudios recientes. Podría ser que la MCP-1 participase en la “tormenta de citoquinas” que se da en esta enfermedad. Lo que sí se ha observado es que los casos con evoluciones más complicadas y desfavorables, tenían niveles más elevados de MCP-1. En la infección por *M. tuberculosis*, también se han observado niveles más altos de MCP-1, tanto en sangre como en el lugar de infección, y se cree que puede estar implicada en el desarrollo de los granulomas ⁽²³⁾.

La MCP-1 también se asocia con enfermedades de huesos y articulaciones. En la osteoartritis, hay niveles más elevados de MCP-1 en el líquido sinovial, que contribuyen al daño e inflamación de los tejidos, y por tanto al progreso de la enfermedad. En la artritis reumatoide (AR), los niveles de MCP-1 son significativamente altos y se ha demostrado que junto con otras citoquinas proinflamatorias, supone un factor determinante en la patogénesis. Además, se ha visto que los niveles de MCP-1 son inversamente proporcionales a la pérdida de masa ósea, asociándose también con osteoporosis ⁽²³⁾.

En trastornos hepáticos como fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatitis, esteatosis hepática y cáncer de hígado, entre otros, la MCP-1 está involucrada. La vía MCP-1/CCR2 promueve la fibrosis hepática por el reclutamiento de células hepáticas. En el cáncer de hígado, la MCP-1 induce necrosis celular, depósito de fibrinas y alteración del ADN, lo que implica que interviene en la carcinogénesis y progresión del tumor ⁽²³⁾.

2. OBJETIVOS

En relación con lo anteriormente expuesto, la HS es una enfermedad inflamatoria crónica de etiopatogenia no aclarada, asociada a múltiples comorbilidades. La MCP-1, es una citoquina proinflamatoria que se asocia íntimamente con la inflamación y por ello se relaciona con distintas entidades inflamatorias crónicas.

Sin embargo, en la actualidad apenas se han llevado a cabo estudios que investiguen el probable papel que podría desempeñar la MCP-1 en la HS.

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1) Determinar si los niveles séricos de MCP-1 están alterados en pacientes con HS en comparación con un grupo control de similar edad y sexo.

2) Investigar si existe asociación entre los niveles séricos de MCP-1 y la gravedad de la HS.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio transversal de casos y controles en el Hospital Universitarios Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander, España. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en personas y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC). Asimismo todos los participantes firmaron los consentimientos informados previamente a ser incluidos en el estudio.

3.2. PARTICIPANTES

En el estudio se incluyeron un total de 139 sujetos: 79 pacientes con HS como casos y 60 controles, todos de similar edad y sexo. Los sujetos del grupo control eran profesionales sanitarios del HUMV y pacientes que consultaron por trastornos dermatológicos no inflamatorios como verrugas, epitelomas o nevus melanocíticos.

El diagnóstico de HS fue hecho por dermatólogos de acuerdo a los siguientes criterios, todos ellos necesarios para establecer el diagnóstico:

1. Presencia de lesiones típicas: nódulos (inflamatorios o no inflamatorios), abscesos, fístulas / sinus (exudativos o no exudativos), cicatrices o una combinación de éstos.
2. Afectación de áreas típicas: axilar, inguinal, inframamarias y regiones anogenitales.
3. Un curso evolutivo con recaídas y cronicidad.

Los **criterios de exclusión** empleados para ambos grupos fueron los siguientes:

1. Edad < 18 años.
2. Antecedentes de enfermedad cardiovascular, considerando dentro de este grupo la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares o enfermedad arterial periférica.
3. Diabetes mellitus tipo 1 o 2.
4. Enfermedad renal crónica (el valor límite de creatinina de todos los sujetos incluidos en el estudio fue $\leq 1,3$ mg/dl) o enfermedad hepática crónica.
5. Presencia de otras patologías inflamatorias concomitantes tales como: enfermedades inflamatorias cutáneas (psoriasis o dermatitis atópica, entre otras), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis inflamatoria (artritis reumatoide o espondiloartropatías), o enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico...).

6. Presencia de patologías que puedan alterar el metabolismo glucídico como: síndrome de Cushing, trastornos tiroideos, síndrome de ovario poliquístico...
7. Tratamiento con medicamentos que podrían afectar al metabolismo de los carbohidratos (corticosteroides sistémicos, retinoides, ciclosporina, fármacos hipoglucemiantes...) en los 6 meses anteriores.

3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

3.3.1. Anamnesis y datos demográficos

Se recogieron los datos demográficos (edad y sexo), así como los antecedentes personales relevantes, incluyendo el hábito tabáquico.

3.3.2. Mediciones antropométricas y de tensión arterial

Se realizaron mediciones antropométricas tales como el IMC y el perímetro abdominal, y se hicieron tomas de la tensión arterial.

Índice de masa corporal

Se talló y pesó a todos los sujetos para poder calcular el IMC, según la fórmula $\text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$. Fue realizado por la misma persona y con idénticos instrumentos de medida.

Perímetro abdominal

Para realizar la medición, los sujetos se posicionaron en bipedestación, con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado. Se colocó una cinta métrica alrededor del abdomen entorno a un punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, aproximadamente a nivel del ombligo. Se realizó durante la espiración, obteniéndose una medida expresada en centímetros.

Tensión arterial

La medida de tensión arterial se realizó después de un reposo mínimo de 5 minutos, sin estar bajo estrés, sin haber consumido cafeína o usado un producto tabáquico en los últimos 30 minutos, y sin haber hecho ejercicio recientemente.

Se sentó a los sujetos en una silla con la espalda apoyada, las piernas no cruzadas y los pies en el suelo. El brazo donde se realizó la medición se situó de tal manera que el antebrazo quedase a nivel del corazón. El borde inferior del esfigomanómetro se colocó 2,5 cm por encima del pliegue del codo, sin prendas de ropa que cubriesen el brazo. Se realizaron 3 tomas de tensión, espaciadas al menos 5 minutos y posteriormente se calculó la media.

3.3.3. Estudios de laboratorio

Se tomaron muestras de sangre a todos los sujetos tras 12 horas de ayuno en una extracción para determinar los valores de: MCP-1, PCR ultrasensible (PCR-us), hemoglobina glicosilada (HbA1c), lipoproteína de baja densidad (LDL-c), lipoproteína de alta densidad (HDL-c), triglicéridos, fibrinógeno, glucosa plasmática e insulina plasmática. Asimismo, se calculó el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), considerándose insulinoresistencia si era $>2,5$.

3.3.4. Análisis estadístico

Todas las variables continuas se sometieron a una prueba de normalidad. Los resultados se expresaron como números (porcentaje), media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según correspondiera. Se calcularon los coeficientes de correlación de rango de Spearman para evaluar la relación entre los niveles séricos de MCP-1 y los parámetros demográficos y de laboratorio. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre grupos para variables continuas y la prueba de χ^2 para variables categóricas. Además, se construyó un modelo de regresión logística, ajustado por edad, sexo, IMC, niveles séricos de PCR-us y tabaquismo actual, para evaluar la asociación de MCP-1 con la HS y la gravedad de la HS, según la escala HS-PGA (leve y moderada-severa).

Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS 28.0 (Armonk, NY, EE. UU.: IBM Corp.). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo en todos los cálculos.

4. RESULTADOS

4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

En la **tabla 2** se recogen los principales datos demográficos, clínicos y de laboratorio en los pacientes con HS.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con HS y controles.

Parámetros	Pacientes con HS (n=79)	Controles (n=60)	p
Edad (años)	42.6 ± 11.6	45.7 ± 13.0	0.14
Sexo (masculino, %)	46.8	51.7	0.57
Fumador activo (%)	65.8	18.3	<0.0001
IMC (kg/m ²)	29.3 ± 5.4	26.6 ± 4.5	0.002
Perímetro abdominal (cm)	99.6 ± 13.9	91.7 ± 13.7	0.001
TAS (mmHg)	132.4 ± 15.6	124.8 ± 15.6	0.006
TAD (mmHg)	82.0 ± 13.8	77.3 ± 8.1	0.02
PCR-us (mg/dl)	0.41 (0.17-0.89)	0.10 (0.10-0.20)	<0.0001
HbA1c (%)	5.2 ± 0.6	5.2 ± 0.3	0.62
LDL-c (mg/dl)	117.6 ± 33.3	122.9 ± 29.2	0.33
HDL-c (mg/dl)	46.0 (41.0-56.0)	52.5 (46.3-70.5)	0.001
Triglicéridos (mg/dl)	99.6 ± 47.8	98.1 ± 66.7	0.88
Fibrinógeno (mg/dl)	306.0 (267.8-354.5)	266.0 (239.0-298.0)	<0.0001
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	94.7 ± 13.9	89.1 ± 8.1	0.004
Insulina plasmática en ayunas (μIU/ml)	10.4 (5.6-16.8)	7.5 (5.0-10.8)	0.01
HOMA-IR	2.3 (1.1-3.7)	1.5 (0.9-2.3)	0.008
Insulinorresistencia (%)	45.6	20.0	0.002
HTA (%)	17.7	15.0	0.67
Dislipemia (%)	12.8	16.7	0.53
Síndrome metabólico (%)	32.9	11.7	0.004
MCP-1 (pg/ml)	632.9 (380.6-825.8)	335.3 (257.5-386.8)	<0.0001

IMC: índice de masa corporal; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL-c: lipoproteína de baja densidad; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; HTA: hipertensión arterial; MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos 1. Los valores están expresados como la media ± DE o mediana (rango intercuartílico) según corresponda.

Como puede observarse en la tabla anterior, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($p=0.14$) o sexo ($p=0.57$). La edad media en ambos grupos estaba entorno a 40 años.

Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en variables tales como el hábito tabáquico, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD). Los pacientes con HS eran con más frecuencia fumadores ($p<0.0001$), con mayor IMC ($p=0.002$) y perímetro abdominal ($p=0.001$) y valores más elevados de TAS ($p=0.006$) y TAD ($p=0.02$).

Por último, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a HTA ($p=0.67$) ni dislipemia ($p=0.53$), pero sí respecto al síndrome metabólico ($p=0.004$), siendo este más prevalente en el grupo de pacientes con HS (32.9% frente a 11.7%).

En los valores analíticos, en los pacientes con HS se observó una elevación significativa de la PCR-us ($p<0.0001$), del fibrinógeno ($p<0.0001$), y de la glucosa e insulina plasmáticas en ayunas ($p=0.04$ y $p=0.01$, respectivamente). Asimismo, tanto el HOMA-IR ($p=0.008$) como la insulinoresistencia ($p=0.002$) eran más elevados en los casos.

En cuanto a los resultados en del análisis de lípidos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el LDL-c ($p=0.33$) ni triglicéridos ($p=0.88$), pero sí se observaron diferencias en el HDL-c, siendo este más elevado en el grupo control que en los pacientes con HS (con una significación estadística de $p=0.001$).

4.2. NIVELES SÉRICOS DE MCP-1

Cuando se compararon los niveles séricos de MCP-1 en ambos grupos, se pudo observar que eran significativamente más elevados en los pacientes con HS que en el grupo control (de media 632.9 pg/ml frente a 335.3 pg/ml con una significación estadística de $p<0.0001$).

4.3. RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MCP-1 Y LA GRAVEDAD DE LA HS

Por otra parte se intentó esclarecer si factores como el IMC, el hábito tabáquico o los niveles de MCP-1 se podían correlacionar con la gravedad de la HS. Para ello se estratificó a los pacientes con HS en 2 grupos, en función de los criterios establecidos por la HS-PGA, tomando como punto de corte un valor de $PGA>3$.

Como se refleja en la **tabla 3**, se observó que los niveles de MCP-1 se correlacionan con la gravedad de la HS ($p<0.0001$), pero no con IMC ni tabaquismo.

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariable que muestra los factores de riesgo ajustados para la severidad de HS (PGA>3)*.

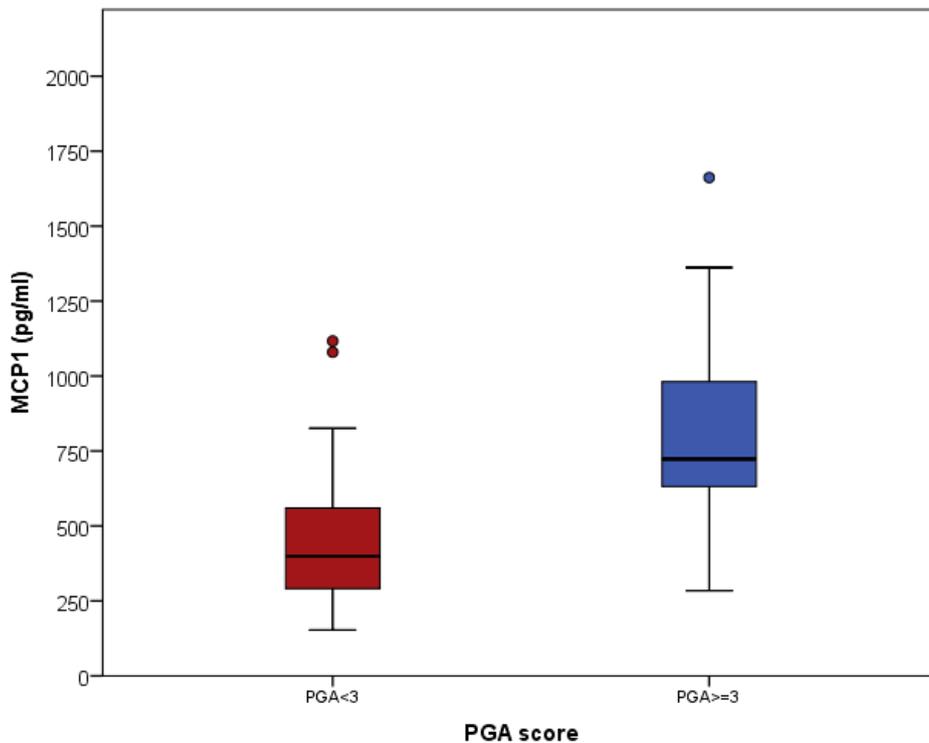
	Coefficiente β	OR (IC 95%)	<i>p</i>
IMC (Kg/m²)	0.167	1.18 (1.03-1.35)	0.014
Fumador activo (sí)	1.559	4.75 (1.08-20.86)	0.039
Niveles séricos de MCP-1 (pg/ml)	0.005	1.005 (1.003-1.008)	<0.0001

*Ajustada por edad, sexo, tiempo de evolución de HS, IMC, insulinoresistencia, fumador activo, niveles séricos de PCR y niveles séricos de MCP-1.

Además, se observó que los niveles de MCP-1 se correlacionaban con gravedad, pero no con el tiempo de evolución de la HS. La **figura 6** muestra los niveles de MCP-1 y las categorías de gravedad de la HS, de acuerdo con la escala HS-PGA.

Los pacientes con HS y PGA < 3 tenían unos niveles medios de MCP-1 de 455,2±243,7 pg/ml frente a los 799,7±301,7 pg/ml ($p<0,0001$) observados en los pacientes con PGA≥3 (**Figura 6**).

Figura 6. Niveles de MCP-1 de acuerdo con los valores de PGA.



5. DISCUSIÓN

En relación con el objetivo principal de nuestro estudio se investigó si los niveles séricos de MCP-1 estaban aumentados en pacientes con HS y, secundariamente, se valoró si dichos niveles de MCP-1 se asocian con la gravedad de esta enfermedad. Para llevarlo a cabo, se incluyó un grupo de 79 pacientes con HS y se comparó con un grupo control formado por 60 sujetos de similar edad y sexo.

Como se ha reflejado anteriormente, nuestros resultados revelaron niveles séricos significativamente más elevados de la MCP-1 en los pacientes con HS en comparación con el grupo control. Esta observación respalda la hipótesis de que la MCP-1 podría desempeñar un papel relevante en la patogénesis de la HS al promover la migración de células inflamatorias hacia las lesiones.

Asimismo, se observó una correlación positiva entre los niveles plasmático de MCP-1 y la gravedad de la enfermedad en los pacientes con HS, puesto que en los pacientes con HS moderada-grave (según el HS-PGA) los niveles de MCP-1 eran significativamente mayores que en los pacientes con HS leve, concluyendo, por tanto, que existe correlación entre los niveles de MCP-1 y la gravedad de esta enfermedad. Esto sugiere que los niveles elevados de MCP-1 podrían estar asociados con una mayor actividad inflamatoria y una mayor carga de enfermedad en estos pacientes.

Aunque se ha demostrado la presencia de MCP-1 en las lesiones cutáneas de la HS, existe un número muy limitado de estudios que investiguen la asociación entre los niveles séricos de MCP-1 y esta entidad. Tampoco se dispone de ensayos clínicos en animales puesto que no se ha conseguido un modelo animal adecuado de HS.

En el año 2022, un estudio llevado a cabo por *Nigro et al.*, que incluyó 53 pacientes con HS y 40 controles sanos, concluyó que los niveles de MCP-1 séricos, entre otras citoquinas, eran significativamente más elevados en los pacientes que en los controles. Estos hallazgos coinciden con los resultados de nuestro estudio ⁽⁴³⁾.

Como ha quedado expuesto anteriormente, la MCP-1 es una citoquina proinflamatoria que juega un papel crucial en la migración de monocitos y células inflamatorias hacia los focos de inflamación. Se ha propuesto, asimismo, que la MCP-1 podría estar implicada en la patogénesis de otras enfermedades inflamatorias crónicas como AR y dermatomiositis ^(44,45).

Los estudios de investigación han mostrado que la expresión de la MCP-1 en el tejido adiposo incrementa la infiltración de macrófagos, produce inflamación a dicho nivel e induce insulinoresistencia. Adicionalmente, los niveles de MCP-1 se asocian a un incremento de los perímetros de cintura (obesidad abdominal) y cadera, del IMC y del porcentaje de grasa. Por consiguiente, la relación de la MCP-1 con la obesidad, inflamación e insulinoresistencia, factores claves en la etiopatogenia de la HS, sugieren que esta citoquina podría desempeñar un papel relevante en la patogénesis de esta enfermedad ^(38,44).

Asimismo, es interesante resaltar que los niveles elevados de MCP-1 se asocian con aterosclerosis subclínica y eventos isquémicos agudos en pacientes con inflamación persistente. Este hecho, sugiere que la MCP-1 podría desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular de los pacientes con HS ^(30,32,44).

Además, se ha descrito que la MCP-1 podría jugar un papel clave en la patogénesis de otras enfermedades inflamatorias crónicas. Así, por ejemplo, existen estudios que demuestran que en la EII hay una sobreexpresión, en la mucosa intestinal, de distintas citoquinas, entre ellas la MCP-1. En algunos de los macrófagos se detectó el marcador de monocitos CD14, lo cual indica que habían sido reclutados desde la circulación recientemente, y que esto podría ser debido a la acción de la MCP-1 ⁽²⁶⁾.

Por otra parte, se ha relacionado la vía MCP-1/CCR2 con trastornos neuroinflamatorios como la EA. En un estudio llevado a cabo por *Sokolova et al.* en el que analizaban distintas citoquinas y su relación con el proceso inflamatorio de la EA, tras realizar un análisis de regresión lineal múltiple, se identificó la MCP-1 como el mayor predictor de EA. Estos resultados coinciden con el papel dominante de esta citoquina en el proceso inflamatorio. En modelos animales de EA, también se ha visto que la sobreexpresión crónica de MCP-1 juega un rol crucial en el reclutamiento de macrófagos y estimula la neurodegeneración. Adicionalmente, varios estudios demuestran que la MCP-1 altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, facilitando la migración de células inmunes al SNC ^(27,46).

Otros estudios recientes han mostrado que la MCP-1 también juega un papel crucial en el reclutamiento de monocitos a los focos de inflamación ósea, participando en el remodelado óseo. Asimismo, la MCP-1 producida por las células mesangiales en pacientes diabéticos, es el factor principal que atrae monocitos y macrófagos, provocando daño estructural y generando glomerulosclerosis, característica de la nefropatía diabética ⁽²⁶⁾.

Resulta interesante resaltar, además, que la patogenia de la psoriasis y la HS comparte ciertas similitudes. De forma parecida a lo que ocurre en la HS, en la psoriasis hay un aumento de citoquinas proinflamatorias, como el IFN- γ , el TNF- α , la IL-6, la IL-17 o la IL-22, producidas por linfocitos Th1, Th17 y Th22 ⁽⁴⁷⁾, pero también intervienen monocitos y macrófagos, generando una cascada inflamatoria ⁽²⁹⁾. Por otro lado, en la psoriasis, también se ha observado que los niveles de MCP-1 están aumentados en las lesiones de la piel y en el plasma. Se ha observado que en las lesiones psoriasiformes, existen numerosos macrófagos que desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la inflamación cutánea psoriasiforme ⁽²⁹⁾. Histológicamente, se ha encontrado que la piel perilesional de la HS tiene cambios inflamatorios que incluyen hiperplasia psoriasiforme y queratosis folicular ⁽⁹⁾. *Wang et al.* determinaron que hay numerosos macrófagos infiltrando las lesiones cutáneas de la psoriasis y que éstos eran la fuente principal de TNF- α en la piel ⁽⁴⁸⁾. Curiosamente, hay investigaciones en pacientes psoriásicos que mostraron que la inyección cutánea de MCP-1 en regiones de piel no lesionada, estimulaba la migración de macrófagos a la piel, pero solo si se inyectaba también TNF- α se producía una inflamación similar a la psoriasis. De acuerdo con esto, la inyección de TNF- α sin MCP-1 no inducía inflamación, lo cual indica que son necesarias ambas citoquinas para la migración y activación de los macrófagos y el desarrollo de las lesiones cutáneas ⁽²⁹⁾.

Adicionalmente, hay estudios en pacientes con psoriasis que muestran que los fármacos anti-TNF- α , reducen el número de macrófagos en las lesiones cutáneas y la producción de TNF- α por los macrófagos, así como los niveles plasmáticos de MCP-1. Así, un estudio llevado a cabo por *Lembo et al.* mostró como los niveles séricos de MCP-1 se reducían significativamente (14.8%) tras el tratamiento con anti-TNF- α (independientemente del fármaco específico utilizado) y, que tras el tratamiento efectivo anti-TNF- α durante 2 meses, también se reducía la expresión del gen de la MCP-1 en la piel ⁽³¹⁾. Esto confirma el fuerte vínculo metabólico que existe entre la MCP-1 y el TNF- α , y coincide con lo que ocurre en la HS. Un análisis colectivo de treinta y cuatro estudios que investigaba la eficacia de las terapias anti-TNF- α en la HS, mostró que el 85% de los pacientes mejoró con este tratamiento y el 15% mantuvo la remisión durante más de 3 meses después de la interrupción del mismo ⁽⁹⁾. El éxito de los inhibidores de TNF- α tanto en psoriasis como en HS, apoya que la patogénesis de ambas enfermedades es similar, y que la función desregulada de los macrófagos juega un importante papel. Asimismo, la relación bidireccional existente entre TNF- α y MCP-1 posiblemente sea un factor determinante en la perpetuación del estado de inflamación crónica característico de la HS.

Basándonos en lo que se ha observado en otras enfermedades que también parten de un estado proinflamatorio, se sugiere que la MCP-1 podría desempeñar un papel patogénico en la HS a través de varios mecanismos. En primer lugar, se ha demostrado que la MCP-1 es capaz de reclutar y activar monocitos y células inflamatorias en otros trastornos inflamatorios. En la HS, se cree que la presencia de lesiones inflamatorias crónicas desencadena una respuesta inmune exagerada en la piel, lo que conduce a la acumulación de células inflamatorias en el tejido afectado, que liberan MCP-1 en la lesión, y esta puede reclutar y atraer monocitos y células inflamatorias hacia el sitio de inflamación en la HS, exacerbando la inflamación local.

Además, la MCP-1 también puede inducir la producción de otras moléculas proinflamatorias, como las interleuquinas IL-1 β e IL-6, que están implicadas en la patogénesis de la HS. Estas moléculas proinflamatorias pueden amplificar aún más la respuesta inflamatoria, perpetuar el ciclo de inflamación en la enfermedad y contribuir a la destrucción tisular, y consecuentemente a la formación de abscesos, fístulas y cicatrices, características de esta enfermedad.

En conclusión, los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, respaldan la hipótesis de que los niveles de MCP-1 están aumentados en pacientes con HS y sugieren su posible papel en la patogénesis de esta enfermedad. Además, los niveles séricos de MCP-1 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, valorada mediante la escala HS-PGA y podría utilizarse como marcador de actividad de la enfermedad. Por otro lado, la MCP-1 también podría ser útil como marcador de respuesta al tratamiento con inhibidores del TNF- α y la inhibición de MCP-1 podría ser una estrategia terapéutica efectiva para la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente el papel de MCP-1 en la patogénesis de la HS y su potencial rol como objetivo terapéutico.

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con HS presentan niveles séricos de MCP-1 significativamente más elevados que un grupo control de similar edad y sexo.
2. Los niveles séricos de MCP-1 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad en pacientes con HS.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vellaichamy G, Amin AT, Dimitrion P, Hamzavi Z, Zhou L, Adrianto I, et al. Recent advances in Hidradenitis Suppurativa: Role of race, genetics, and Immunology. *Frontiers in Genetics*. 2022Aug26;13.
2. Rafiei-Sefiddashti R, Hejrati A, Mohammadi S, Gholami A, Hejrati L, Rohani M. Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and Comorbidities; A narrative review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021Nov29;10(11):4009.
3. Chu C-B, Yang C-C, Tsai S-J. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *Chinese Journal of Physiology*. 2021Dec27;64(6):257-65.
4. Rosi E, Fastame MT, Scandagli I, Di Cesare A, Ricceri F, Pimpinelli N, et al. Insights into the pathogenesis of HS and Therapeutical approaches. *Biomedicines*. 2021Sep6;9(9):1168.
5. Narla S, Lyons AB, Hamzavi IH. The most recent advances in understanding and managing Hidradenitis Suppurativa. *F1000Research*. 2020Aug26;9:1049.
6. Arantón Areosa L, Palomar Llatas F, Rumbo Prieto JM. Formación dermatológica en hidradenitis suppurativa o acné inversa. *Enfermería dermatológica*. 2017Aug30;11:11–21.
7. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, et al. What causes Hidradenitis Suppurativa?—15 years after. *Experimental Dermatology*. 2020Oct8;29(12):1154–70.
8. Vossen AR, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Frontiers in Immunology*. 2018Dec14;9.
9. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa. *Inflammation Research*. 2017 Jun 27;66(11):931–45.
10. Garg A, Naik HB, Kirby JS. A practical guide for primary care providers on timely diagnosis and comprehensive care strategies for Hidradenitis Suppurativa. *The American Journal of Medicine*. 2022Oct13;136(1):42–53.
11. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (i): Epidemiología, Aspectos Clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015Aug6;106(9):703–15.
12. Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007Feb;134(2):173–4.

13. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical response (HiSCR) as the clinical endpoint for Hidradenitis Suppurativa treatment. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(6):1434–42.
14. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British Journal of Dermatology*. 2017Nov1;177(5):1401–9.
15. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, et al. Comorbidity screening in Hidradenitis Suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022May;86(5):1092–101
16. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome – what is it and how should it be managed? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019Dec26;26(2_suppl):33–46.
17. Fragozo-Ramos MC. Síndrome Metabólico: Revisión de la Literatura. *Medicina y Laboratorio*. 2022Jan11;26(1):47–62.
18. González-López MA, Blanco R, Mata C, López-Escobar M, Lacalle M, Consuegra G, et al. Coexistence of hidradenitis suppurativa with autoimmune thyroiditis: Report of three cases. *Dermatology*. 2015;232(2):162–4.
19. Sherman S, Tzur Bitan D, Kridin K, Pavlovsky L, Hodak E, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa is associated with hypothyroidism and hyperthyroidism: A large-scale population-based study. *International Journal of Dermatology*. 2020;60(3):321–6.
20. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(10):17-23.
21. Orenstein LAV, Nguyen TV, Damiani G, Sayed C, Jemec GBE, Hamzavi I. Medical and surgical management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of International Treatment Guidelines and implementation in general dermatology practice. *Dermatology*. 2020May14;236(5):393–412.
22. Leiphart P, Ma H, Naik HB, Kirby JS. The effect of antimicrobial washes on antibacterial resistance in hidradenitis suppurativa lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019Mar;80(3):821–2.
23. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*. 2021May20;101:107598.
24. Taghavi Y, Hassanshahi G, Kounis NG, Koniari I, Khorramdelazad H. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: Latest evidence and clinical considerations. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2019Jan3;13(4):451–62.

25. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2010Oct12;29(6):313–26.
26. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: Chemoattractant with a role beyond immunity: A Review. *Clinica Chimica Acta*. 2010 Jul 13;411(21–22):1570–9. doi:10.1016/j.cca.2010.07.006
27. Zhang K, Luo J. Role of MCP-1 and CCR2 in alcohol neurotoxicity. *Pharmacological Research*. 2019 Jan;139:360–6. doi:10.1016/j.phrs.2018.11.030.
28. Krajewski PK, Szukała W, Lichawska-Cieślak A, Matusiak Ł, Jura J, Szepietowski JC. MCP-1/CD11b expression in keratinocytes of patients with Hidradenitis Suppurativa: Preliminary results. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021Jul6;22(14):7241.
29. Behfar S, Hassanshahi G, Nazari A, Khorramdelazad H. A brief look at the role of monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) in the pathophysiology of psoriasis. *Cytokine*. 2017Dec23;110:226–31.
30. Basurto L, Gregory MA, Hernández SB, Sánchez-Huerta L, Martínez AD, Manuel-Apolinar L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women. *Experimental Gerontology*. 2019May29;124:110624.
31. Lembo S, Capasso R, Balato A, Cirillo T, Flora F, Zappia V, et al. MCP-1 in psoriatic patients: Effect of biological therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2013 May 6;25(1):83–6.
32. Blanco-Colio LM, Méndez-Barbero N, Pello Lázaro AM, Aceña Á, Tarín N, Cristóbal C, et al. MCP-1 predicts recurrent cardiovascular events in patients with persistent inflammation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021Mar9;10(5):1137.
33. Herder C, Baumert J, Thorand B, Martin S, Löwel Hannelore, Kolb H, et al. Chemokines and incident coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006Sep;26(9):2147–52.
34. Hoogeveen R, Morrison A, Boerwinkle E, Miles J, Rhodes C, Sharrett A, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis risk in communities study. *Atherosclerosis*. 2005Dec;183(2):301–7.
35. Wu C-Y, Li L, Zhang L-H. Detection of serum MCP-1 and TGF- β 1 in polymyositis/dermatomyositis patients and its significance. *European Journal of Medical Research*. 2019Feb14;24(1).
36. Liu S, Li N, Zhu Q, Zhu B, Wu T, Wang G, et al. Increased serum MCP-1 levels in systemic vasculitis patients with renal involvement. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2018Sep17;38(9):406–12.

37. Di Stefano A, Coccini T, Roda E, Signorini C, Balbi B, Brunetti G, et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018May24;Volume 13:1691–700.
38. Guzmán-Guzmán IP, Zaragoza-García O, Vences-Velázquez A, Castro-Alarcón N, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. Concentraciones circulantes de MCP-1, VEGF-A, SICAM-1, svcam-1, Se-Selectina y sve-cadherina: Su relación con componentes del síndrome metabólico en Población Joven. *Medicina Clínica*. 2016Nov18;147(10):427–34.
39. Warnecke C, Manousaridis I, Herr R, Terris DD, Goebeler M, Goerdts S, et al. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(5):761-70.
40. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pità O, Chinni LM, Giannetti A, et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 May;107(5):871–7.
42. Gao ML, Wang AG. Effect of nb-UVB on levels of MCP-1 and CCR6 mrna in patients with psoriasis vulgaris. *Genetics and Molecular Research*. 2015 Oct 9;14(4):12137–44.
43. Nigro E, Polito R, Babino G, Mattera E, Fulgione E, Ragozzino G, et al. Adiponectin contributes to the inflammatory milieu in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2022Oct31;12(4).
44. Zhu S, Liu M, Bennett S, Wang Z, Pflieger KD, Xu J. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2021 Mar 30;236(10):7211–22.
45. Kao L, Chung L, Fiorentino DF. Pathogenesis of dermatomyositis: Role of cytokines and Interferon. *Current Rheumatology Reports*. 2011 Feb 12;13(3):225–32.
46. Sokolova A, Hill MD, Rahimi F, Warden LA, Halliday GM, Shepherd CE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Dominant Role in the Chronic Inflammation Observed in Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*. 2009 Jun 10;19(3):392–8.
47. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(4):160-8.
48. Wang H. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Aug 1;116(8):2105–14.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores, los Dres. Marcos Antonio González López y José Luis Hernández Hernández, por su guía constante, conocimientos y comprensión durante todo el proceso. Su orientación ha sido imprescindible para la realización de este proyecto.

A mis amigas por haber compartido conmigo tantos momentos. A las de toda la vida por haber estado ahí mientras cada una iba creciendo y logrando poco a poco sus metas, y a las de la universidad, que me han acompañado durante cada etapa de este viaje agridulce que es estudiar Medicina. En especial, agradecer a Blanca y Elena por su apoyo incondicional cuando más lo he necesitado.

También quiero dar las gracias a mi familia. A mis padres que han sido siempre un pilar fundamental en mi vida, y que a pesar de haber estado lejos estos 6 años han sabido seguir brindándome su comprensión y ayuda. Por creer y confiar en mí, porque si he llegado donde estoy hoy, es gracias a vosotros. A mi abuela, por compartir siempre conmigo su sabiduría y experiencia, por ser mi mayor defensora y mi ejemplo de fortaleza. Y a Cinta y Javi por ser una parte fundamental más de mi familia.

Por último, agradecer a todas las personas que han formado parte de mi camino durante estos 6 años y han contribuido a que hoy haya llegado hasta aquí.