

**UAH**

# **HIDRADENITIS SUPURATIVA, SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO FUTURO**

**Grado en Medicina**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> JULIA PÉREZ CARRETERO**

**Tutorizado por:**

**Dr. SANTIAGO VIDAL ASENSI**

**Alcalá de Henares, a 18 de abril de 2023**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

# **HIDRADENITIS SUPURATIVA, SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO FUTURO**

## **HIDRADENITIS SUPPURATIVA, CURRENT SITUATION AND FUTURE PERSPECTIVE OF TREATMENT**

**Autora:** Julia Pérez Carretero (estudiante de 6º de Medicina del Centro Universitario de la Defensa en Madrid - Universidad de Alcalá de Henares).

**Tutor:** Santiago Vidal Asensi (Coronel Médico, Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”). Profesor asociado de la Universidad de Alcalá de Henares.

**Palabras clave:** hidradenitis supurativa, criterios diagnósticos, tratamiento actual, fármacos biológicos.

**Keywords:** hidradenitis suppurativa, diagnosis criteria, current treatment, biological drugs.

## Contenido

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATURAS .....                        | 3  |
| RESUMEN .....                             | 4  |
| ABSTRACT .....                            | 4  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....                     | 6  |
| 1.1 Marco teórico .....                   | 6  |
| 1.2 Análisis y justificación.....         | 8  |
| 1.3 Objetivos.....                        | 9  |
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS .....               | 10 |
| 3. RESULTADOS .....                       | 12 |
| 3.1 Criterios diagnósticos .....          | 12 |
| 3.2 Comorbilidades y complicaciones ..... | 14 |
| 3.3 Manejo terapéutico .....              | 14 |
| 3.3.1 Medidas generales .....             | 14 |
| 3.3.2 Tratamientos tópicos .....          | 16 |
| 3.3.3 Tratamientos orales .....           | 16 |
| 3.3.4 Terapias adyuvantes .....           | 18 |
| 3.3.5 Tratamientos biológicos .....       | 19 |
| 4. DISCUSIÓN.....                         | 21 |
| 5. CONCLUSIONES .....                     | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA .....                        | 27 |
| AGRADECIMIENTOS.....                      | 32 |
| ANEXOS .....                              | 33 |

## ABREVIATURAS

HS: hidradenitis supurativa

IL: interleuquina

TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

Q: cuartil

PGA: Physician Global Assesment

DLQI: Índice de Calidad de Vida Dermatológico

EC: Enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

SCC: carcinoma de células escamosas

IGF: insuline grow factor

JAK: janus cinasas

IV: intravenoso

ACO: anticonceptivos orales

Nd-Yag: Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet

VIH: virus inmunodeficiencia humana

PDE4: fosfodiesterasa 4

HsCR: respuesta clínica de la hidradenitis supurativa

HTIC: hipertensión intracraneal

VVZ: virus varicela zoster

## RESUMEN

La hidradenitis suppurativa (HS) se trata de una enfermedad crónica de la piel que se manifiesta con lesiones inflamatorias agudas, dolorosas y con mal olor, causando un gran impacto en la vida de los pacientes. El objetivo de la revisión consiste en recabar información sobre los criterios diagnósticos actuales y el manejo terapéutico, así como de los nuevos fármacos en estudio. A través de una búsqueda de artículos en PubMed y the Web of Science principalmente, se obtuvieron las guías europea de 2015 y americana de 2019 para el diagnóstico y tratamiento actual de la HS. De los 4.150 artículos que se encontraron inicialmente, se seleccionaron 17 para analizar las últimas novedades en cuanto a tratamientos a través de criterios de inclusión y exclusión con los operadores booleanos. Como resultado, se obtuvo que los criterios diagnósticos y de gravedad se basan en la clínica y el manejo terapéutico depende del estadio de la enfermedad (tópico, oral, quirúrgico, etc.). Los fármacos más empleados son los antibióticos orales, siendo el adalimumab el único tratamiento biológico aprobado y solo de segunda línea en estadios avanzados. Pese que los antibióticos han demostrado ser eficaces, no pueden utilizarse a largo plazo, por lo que el estudio de los fármacos biológicos o inmunomoduladores se encuentra en auge y pretenden desplazar al tratamiento antibiótico desde las fases iniciales de la enfermedad para evitar su progresión.

## ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa is a chronic skin disease that manifests itself with acute, painful and foul-smelling inflammatory lesions, causing a great impact on the patients' lives. The aim of the review is to gather information on current diagnostic criteria and therapeutic management, as well as new drugs under study. Through a search of articles in PubMed and the Web of Science mainly, the European guideline of 2015 and the American guideline of 2019 for the diagnosis and current treatment of hidradenitis suppurativa were obtained. Of the 4,150 articles that were initially found, 17 were selected to analyze the latest developments in terms of treatments through inclusion and exclusion criteria with boolean operators. As a result, it was obtained that the diagnostic and severity criteria are based on the clinic, and the therapeutic management depends on the stage of the disease (topical, oral or surgical). The most used drugs are oral antibiotics, with adalimumab being the only approved second-line biological treatment and only in

advanced stages. Although antibiotics have proven to be effective, they cannot be used in the long term, so the study of biological or immunomodulatory drugs is booming and they aim to displace antibiotic treatment from the initial stages of the disease to prevent its progression.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 MARCO TEÓRICO

La HS se trata de una enfermedad crónica que cursa con lesiones agudas inflamatorias de la piel en la que se obstruye la porción folicular de las unidades pilosebáceas. Puede afectar a cualquier área de la piel, pero aparece más frecuentemente en las zonas con abundantes glándulas sudoríparas apocrinas como axilas, ingles, la región perianal y perineal. Clínicamente es muy variable. Pueden aparecer nódulos, comedones, abscesos inflamados e incluso fístulas en la piel con grandes áreas cicatriciales (1). Al ser lesiones inflamatorias van acompañadas de dolor, supuración y mal olor, por lo que tienen un gran impacto psicológico para el paciente (2).

La prevalencia mundial se estima que varía entre el 0.03% y el 4%. En España, un estudio realizado en 2012 concluyó que el 0.2% de la población presentaba diagnóstico de HS. Estos datos varían según el país y el tipo de estudio. En los países occidentales la prevalencia oscila entre el 0.7% y el 1.2% de la población (3). Anteriormente se clasificaba a la HS como una enfermedad rara. Sin embargo, debido a un aumento en su prevalencia y al porcentaje de personas que se estima que padecen la enfermedad pero que no han sido diagnosticadas, ya no se incluiría en esta categoría (3,4). Suele debutar ante la pubertad y la cuarta década de la vida, siendo la edad de máxima prevalencia entre 30-39 años. Es más frecuente en mujeres que en hombres con una predominancia 2:1, aunque esta relación puede variar según la etnia. Es más frecuente en población afroamericana y menos en población asiática, siendo en esta última más frecuente en hombres que en mujeres (3).

Aunque no se conoce una causa concreta que explique la etiopatogenia de la HS, el creciente interés científico por esta enfermedad determina que intervienen factores inmunológicos, genéticos y ambientales. Mientras que anteriormente se creía que la causa residía en alteraciones de las glándulas apocrinas (4), la evidencia científica está cada vez más a favor de las teorías centradas en la afectación del folículo y la respuesta inflamatoria que produce (5). Es imprescindible la investigación en cuanto al conocimiento del mecanismo por el cual se produce la HS para poder establecer un tratamiento efectivo (5).

Con los conocimientos que se tienen hasta el momento de la patogenia de esta enfermedad, se basa principalmente en una obstrucción del conducto sebáceo que produce la rotura del folículo piloso en el interior de este, desencadenando una respuesta inflamatoria. Inicialmente estarían implicadas las células de la inmunidad innata (neutrófilos y macrófagos) en la activación del inflamasoma. Estos producirían interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). A continuación, la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas a los linfocitos T provoca la diferenciación a células Th1 y Th17. Además, se ha observado un aumento de la expresión de IL-12 e IL-23 en los macrófagos, así como la participación de la vía del complemento C3a y C5a en el reclutamiento y activación de neutrófilos (5).

En cuanto a los factores genéticos, existe un antecedente familiar en el 30% de los pacientes con HS. Existirían defectos genéticos en dos vías de señalización: Notch y  $\gamma$ -Secretasa y defectos en la función del inflamasoma (5).

Cabe destacar la importancia de los factores ambientales y el estilo de vida, ya no solo en la causa de la HS, sino en el curso de la enfermedad. Se ha demostrado una mayor predisposición en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes (5). También está relacionada con alteraciones hormonales, disbiosis y el estrés, tanto mecánico por la presión o fricción de las zonas afectadas como emocional (4,5). Estos factores influyen en el curso de la enfermedad por generar un estado proinflamatorio y por favorecer la oclusión del folículo. Por ejemplo, la nicotina y otros componentes del tabaco favorecen la producción de TNF $\alpha$  y la quimiotaxis de neutrófilos y las bacterias de la piel generan una película o *biofilm* que hace que permanezca la respuesta inflamatoria (6). Por otro lado, al igual que ocurre en el acné, existe cierta relación con la respuesta androgénica, dado que suele comenzar después de la pubertad, las mujeres suelen presentar brotes perimenstruales y suele mejorar con tratamiento antiandrogénico. Sin embargo, no se ha observado evidencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico en pacientes con HS (7).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en el tipo de lesiones, su localización y el curso de la enfermedad. Normalmente no son necesarias pruebas complementarias. En caso de duda diagnóstica, podría realizarse una biopsia si la lesión presenta características sugestivas de carcinoma de células escamosas (8). En el diagnóstico, es importante valorar el estadio de la enfermedad para elegir el tratamiento más adecuado.

La HS es una enfermedad compleja en la que intervienen muchos factores y se ve afectada gravemente la calidad de vida de los pacientes, por lo que es necesario un abordaje multidisciplinar (9). Uno de los objetivos del tratamiento es reducir la aparición de lesiones inflamatorias (nódulos, abscesos, etc.), fístulas y cicatrices, así como frenar su extensión y disminuir los síntomas asociados (dolor, mal olor y supuración). Otro de los principales objetivos es disminuir la morbilidad psicológica que normalmente va asociada a esta enfermedad (1).

El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta el estadio clínico o la gravedad de la enfermedad y las características del paciente. En un primer escalón, encontramos las medidas de cambios del estilo de vida. Estas, junto con los tratamientos tópicos y los antibióticos orales, serán las indicadas en los estadios iniciales o en las formas leves para evitar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento médico tiene como objetivo reducir el componente inflamatorio para evitar la aparición de las lesiones. Además del tratamiento médico, es necesario un tratamiento quirúrgico para retirar las lesiones fibróticas y el tejido desestructurado que se producen por la progresión de la enfermedad (9,10). También es de elección en abscesos dolorosos refractarios al tratamiento médico y en lesiones crónicas inactivas para evitar recurrencias. Igualmente, el tratamiento quirúrgico no es efectivo de forma aislada. Deberá ir acompañado de un tratamiento médico que estabilice el estado inflamatorio y evite las recidivas (10). Existen también otras terapias que se pueden emplear de forma coadyuvante a los tratamientos médicos para aliviar la sintomatología como las infiltraciones, terapia fotodinámica y laserterapia.

## 1.2 ANÁLISIS Y JUSTIFICACIÓN

Existe un amplio rango de opciones terapéuticas en cuanto a tratamientos médicos (antibióticos, metformina, retinoides orales, anticuerpos monoclonales, etc. (1))

Los fármacos o procedimientos convencionales no resultan efectivos para la curación de la enfermedad, sino que solo logran controlarla durante un periodo de tiempo hasta que el paciente se vuelve refractario al tratamiento (5). Esto tiene un gran impacto psicosocial para el paciente y le lleva a padecer recaídas sintomáticas frecuentes a lo largo de su vida. Las lesiones que produce la HS, dolorosas y de un olor desagradable, conllevan que los pacientes con esta enfermedad sufran una alta prevalencia de

morbilidad psiquiátrica, especialmente cuadros depresivos y de ansiedad (2). Además, un mal manejo de estos pacientes supone que asistan a diferentes especialistas en busca de una solución sin un buen seguimiento (9).

Por este motivo, en la actualidad se están llevando a cabo investigaciones que estudien el mecanismo etiopatogénico de la HS, para encontrar nuevas dianas terapéuticas, así como ensayos clínicos en búsqueda de nuevos fármacos efectivos frente a la HS, especialmente tratamientos biológicos (5).

### 1.3 OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

1. Conocer los criterios diagnósticos que confirman la hidradenitis supurativa y su clasificación en función de la gravedad.
2. Recabar información sobre el manejo terapéutico actual indicado en las guías más recientes.
3. Exponer los nuevos tratamientos médicos de reciente aplicación o en desarrollo que pudieran suponer un cambio de paradigma en el tratamiento.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de artículos bibliográficos se ha llevado a cabo a través de diferentes motores de búsqueda:

-ClinicalKey: se utilizó el motor de búsqueda ClinicalKey, cuya base de datos pertenece a la editorial Elsevier para encontrar libros online relacionados con la HS.

-PubMed: se utilizó el buscador PubMed que abarca la base de datos Medline de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Se emplearon en la búsqueda como términos generales: “hidradenitis suppurativa”, “guideline”, “treatment” and “diagnosis”.

-Web Of Science: se utilizó el buscador Web Of Science para llevar a cabo una búsqueda más amplia y específica de los nuevos tratamientos, ya que en este buscador se cuenta con otras bases de datos adicionales a Medline como SciELO, Web of Science Core Collection y BIOSIS Citation entre otras. Con una serie de filtros combinados con operadores booleanos se consiguió reducir el número de artículos encontrados para seleccionar los más relevantes. Los criterios de búsqueda incluyen: año de publicación, acceso abierto, revista y palabras clave con terminología “MESH”.

Como tema (topic) principal de la búsqueda se introdujo el término “hidradenitis suppurativa” con el que se obtuvieron 4.150 artículos. Se acotó la búsqueda a los artículos publicados desde 2020 hasta la actualidad, reduciéndose a 1773 artículos. Se limita la búsqueda a los artículos de acceso libre (Open Access) y se obtienen 965 artículos.

Para seleccionar los artículos por revistas se emplea la herramienta JRC de the Web of Science, que indica el índice de impacto de las revistas. Se incluyen en la búsqueda revistas de cuartil 1 (Q1) que ocupan los tres primeros puestos en la categoría de revistas de dermatología: (*Journal of the American Academy of Dermatology* (1/69), *British Journal of Dermatology* (2/69) y *JAMA Dermatology* (3/69). Tras seleccionar solo los artículos incluidos en esta revista se obtienen 156 artículos.

Para definir y delimitar más la búsqueda, se añadieron palabras claves según los términos “MESH”. De esta forma se consiguió obtener solo los artículos que incluían estos términos y que tenían relación de interés con el objetivo de la revisión. Se incluyeron los siguientes términos: “adalimumab”, “treatment outcome”, “administration oral”,

“combined modality therapy”, “anti inflammatory agents”, “certolizumab”, “rifampin”, “case-control studies”, “biological therapy”, “janus kinasa inhibitors”, “antibodies monoclonal”, “laser therapy”, “drug therapy combination” y “tumor necrosis alpha inhibitor”.

Una vez introducidos estos términos se obtuvieron 42 artículos. De ellos, excluyendo los que no estaban relacionados con el tema directamente o incluían situaciones especiales (comorbilidades, población pediátrica, COVID-19, etc.) fueron excluidos, quedando en un total de 17 artículos para los resultados y la discusión de los nuevos fármacos.

Para encontrar las guías de diagnóstico y tratamiento más actuales, fue necesario ampliar la búsqueda incluyendo revistas con un índice de impacto menor (cuartil 2 (Q2)).

**Criterios de inclusión de los artículos:**

- Publicado después del 2020.
- Revista con un impacto Q1 o Q2.
- Idiomas inglés y español.

**Criterios de exclusión de los artículos:**

- Publicado antes de 2020
- Revista con un impacto Q3 o Q4.
- Artículos no relacionados directamente con el tema de tratamiento.
- Artículos relacionados exclusivamente con tratamientos quirúrgicos.
- Artículos relacionados con el tema de tratamiento en situaciones concretas (comorbilidades).
- Artículos relacionados con el tema de tratamiento en poblaciones concretas (pediátrica, raza, sexo).

Además de estos artículos, también se han revisado otros artículos y libros online, relacionados con el tema a tratar o derivados de los artículos iniciales, obtenidos también a partir de los buscadores PubMed y WebOfScience.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Actualmente, se determina el diagnóstico de HS basándose en tres criterios: lesiones con la morfología típica de HS (comedones, nódulos, abscesos, fístulas y cicatrices), la distribución o localización de las lesiones (axila, inframamaria, ingle, perianal, nuca y parte baja del abdomen) y que se trate de lesiones crónicas y recurrentes (más de dos lesiones en seis meses) (11). Si el paciente cumple estos tres criterios, hay un 97% de probabilidad de que padezca HS (12).

Tabla 1: Criterios diagnósticos HS (11)

| Criterion for diagnosis      | Description  |
|------------------------------|--|
| 1) Lesion Morphology         | Single or double open comedones, papules, nodules, abscesses, sinus tracts, fistulas and scarring.                                 |
| 2) Distribution of Lesions   | Axillary, inframammary, groin, perineal and gluteal regions. Less common locations include the nape of the neck and lower abdomen. |
| 3) Chronicity and Recurrence | More than two lesions during a time period of $\geq 6$ months.   |

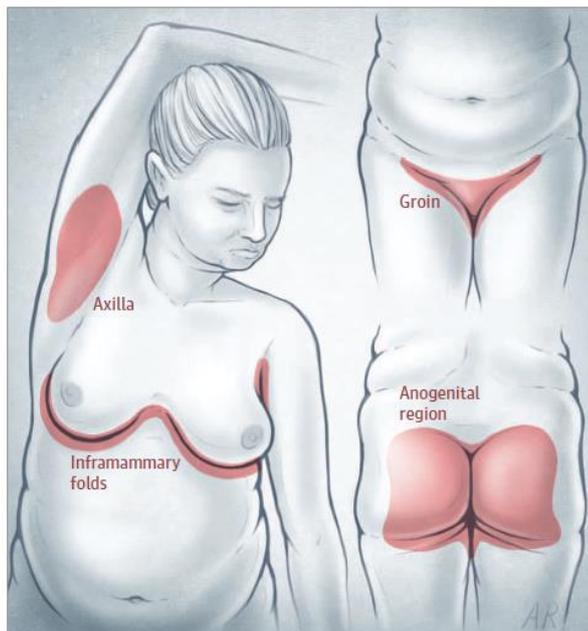


Ilustración 1: Distribución típica lesiones HS(13).

Para valorar la severidad de las lesiones, la escala más utilizada es la Escala de Hurley, que clasifica las lesiones en tres estadios (12). Esta clasificación será la que determine la elección del escalón terapéutico más apropiado para el paciente. En un primer estadio, encontramos abscesos únicos o múltiples, en un segundo estadio abscesos recurrentes con algunos tractos fistulosos y cicatrices separados y ya en un tercer estadio múltiples abscesos y fístulas interconectadas que abarcan amplias áreas de piel de manera difusa. Existen también otras escalas como Sartorius Score y Physician Global Assessment (PGA) que son más utilizadas para valorar la evolución de las lesiones o la mejoría con el tratamiento (14) y el Índice de Calidad de Vida Dermatológico (DLQI) para valorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes (12).

Tabla 2: Estadios de Hurley (11)

| Hurley stage | Description  |
|--------------|--|
| I            | Abscess formation, single, or multiple, without sinus tracts and cicatrisation.                              |
| II           | Recurrent abscesses with tract formation and cicatrisation, single or multiple, widely separated lesions.    |
| III          | Diffuse or near-diffuse involvement, or multiple interconnected tracts and abscesses across the entire area. |



The 3 different Hurley stages in the axillae region. Hurley stage I (inflamed lesion without scarring); Hurley stage II (tunnels, scars, and inflamed nodules separated by clinically unaffected skin); and Hurley Stage III (coalescent lesions [inflamed tunnels, nodules, scars]).

Ilustración 2: Lesiones en diferentes estadios de Hurley(13)

## 3.2 COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES

La HS una enfermedad que puede asociar múltiples comorbilidades. Los pacientes con HS tienen el doble de riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente enfermedad de Crohn (EC) (11)(15) y un 1.9% de los pacientes con HS padecen algún tipo de artritis inflamatoria (artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis anquilosante)(16). Estas son las dos principales comorbilidades, por lo que es esencial hacer un *screening* de estas patologías en el momento del diagnóstico. También existen otras comorbilidades como, pioderma gangrenoso, acné, síndrome de ovario poliquístico, alteración tiroidea, anemia, obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico (11). No debemos olvidar las comorbilidades psiquiátricas, ya que hasta un 16.9% de los pacientes con HS presentan criterios de depresión y un 4.9% criterios de ansiedad generalizada (17).

En cuanto a las posibles complicaciones, cabe destacar la aparición de carcinoma de células escamosas (SCC). Las personas con lesiones localizadas en la vulva o en la zona perineal/perianal tienen más riesgo de que aparezca SCC por el estado de inflamación crónica y suele presentarse en estadios avanzados debido al retraso en el diagnóstico (18).

## 3.3 MANEJO TERAPÉUTICO

Existen multitud de opciones terapéuticas para el tratamiento de la HS, desde una serie de medidas generales hasta tratamientos quirúrgicos. Contamos con tratamientos tópicos para las lesiones, tratamientos orales con fármacos cuyo uso inicial es para otras patologías, terapias adyuvantes y tratamiento con biológicos que son los que más se están desarrollando en la actualidad. Todos estos tratamientos están indicados considerando el estadio de la enfermedad, las lesiones y la clínica del paciente (Ilustración 3).

### 3.3.1 MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales están orientadas a prevenir los brotes de la enfermedad y el empeoramiento de las lesiones. Son un conjunto de actitudes que debe adoptar el paciente para mejorar su calidad de vida y son aplicables en cualquier estadio. Por ello, es imprescindible aconsejar y educar al paciente en cuanto al manejo de su enfermedad.

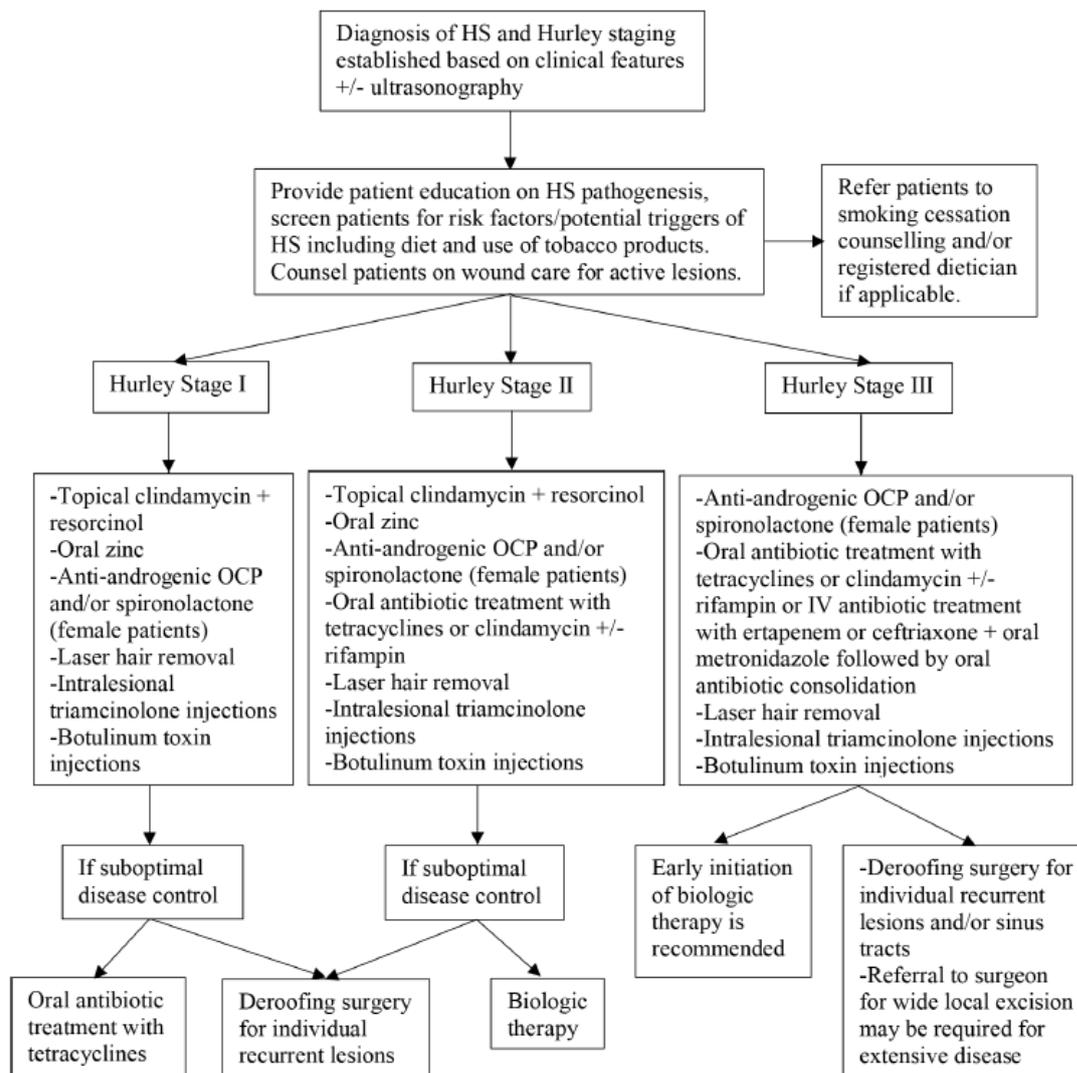


Ilustración 3: Manejo terapéutico HS (11)

Uno de los principales factores de riesgo es el tabaco, ya que produce una peor respuesta al tratamiento y provoca un aumento de las citoquinas inflamatorias (11). Además, la activación de los receptores de nicotina que rodean la unidad pilosebácea está relacionada con un aumento de la oclusión folicular (19). Para favorecer el abandono del hábito tabáquico pueden pautarse ciertos fármacos como el Bupropion, un antidepresivo antagonista de los receptores de nicotina que además ha demostrado disminuir los niveles de TNF $\alpha$  (20).

Otros aspectos fundamentales son la dieta y el ejercicio. Es recomendable disminuir alimentos con alto contenido en azúcares y carbohidratos, ya que esto se traduce en un aumento de los niveles de insulina y IGF-1, que aumentan los niveles de andrógenos y la sensibilidad de los receptores androgénicos, facilitando la oclusión del folículo (21).

Lo mismo sucede con los derivados lácteos que contienen andrógenos naturales además de proteínas (caseína) que producen este mecanismo (21). Por lo tanto, es preferible seguir una dieta mediterránea, protectora del síndrome metabólico y con asociación de menor gravedad en la HS, reduciendo en lo posible hidratos de carbono y lácteos. En cuanto al ejercicio, es preferible aquellos deportes en los que se limite la sudoración y la fricción, con ropa adecuada que absorba la humedad y cremas antifricción (22). También se han observado déficits de zinc, vitamina D y B12 en los pacientes con HS, por lo que puede ser beneficioso aportar suplementos durante unos meses, especialmente de zinc en los estados leve y moderado (11).

### 3.3.2 TRATAMIENTOS TÓPICOS

Los tratamientos tópicos se utilizan en los estadios de Hurley I y II como primer escalón terapéutico de forma adyuvante con otros tratamientos (11). La aplicación diaria de resorcinol 15% o de clindamicina tópica al 1% puede reducir la aparición de nódulos inflamatorios (23). El resorcinol además puede emplearse durante los brotes para reducir la gravedad y el tiempo de recuperación. La clindamicina tópica puede pautarse también junto con otros antibacterianos como el peróxido de benzoilo (23). Otros tratamientos tópicos como la clorhexidina, el champú de piritionato de zinc, o los retinoides no está demostrada su eficacia por estudios, pero son recomendados por los expertos debido a sus efectos antiinflamatorios (11,23). Además, los retinoides tópicos como el adapalene podrían ser beneficiosos para las cicatrices que produce la HS por su efecto queratolítico (24). Actualmente se encuentran en estudios de fase II algunas moléculas como el antiséptico de violeta de genciana, el antimicrobiano LTX-109 que impide la formación del biofilm y el ruxolitinib en crema al 1,5%, un inhibidor JAK1/2 (5,23).

### 3.3.3 TRATAMIENTOS ORALES

#### *Antibióticos orales*

Actualmente el tratamiento sistémico de primera línea son los antibióticos orales, no tanto por su efecto bactericida sino antiinflamatorio. Se emplea tetraciclina (100-200 mg/día) en los casos moderados y clindamicina/rifampicina (300mg/ 300mg 2 veces al día) en los más graves, aunque las dos opciones son efectivas en ambos casos. Otra alternativa es la triple terapia con moxifloxacino (400mg/día), metronidazol (500 mg/día)

y rifampicina (10 mg/kg/día), que puede ser de utilidad en los estadios de Hurley I y II (23,25). En caso de refractariedad, pueden administrarse antibióticos intravenosos (iv) como ertapenem o ceftriaxona con metronidazol oral como tratamiento de inducción y luego continuar con antibióticos orales (23). El problema con los antibióticos es que solo pueden utilizarse un máximo de 12 semanas (10) y pueden favorecer la aparición de resistencias, por lo que su uso está limitado a terapias puente con otros fármacos o como indicación prequirúrgica (26). Además, no sirven para prevenir las recaídas o los brotes de la enfermedad, puesto que el 59% de los pacientes tratados con clindamicina, presentan un brote en el primer año (27).

### *Fármacos con efecto antiandrogénico*

Existen una serie de fármacos que poseen un efecto antiandrogénico, aunque no sea su indicación o mecanismo de acción principal. Estudios previos determinan que las terapias antiandrogénicas son más eficaces que los antibióticos orales en cuanto al control de la enfermedad ya que pueden ser utilizados a largo plazo (28).

**Finasteride:** bloquea la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa, impidiendo la conversión de la testosterona a su forma activa en la unidad pilosebácea (29). Puede utilizarse tanto en hombres como en mujeres, aunque se debe tener precaución en adolescentes varones puesto que puede afectar a la fertilidad a largo plazo. Está contraindicado en mujeres embarazadas (30).

**Anticonceptivos Orales (ACO):** los de terapia combinada con un alto nivel de estrógenos o las progesteonas antiandrogénicas, son beneficios para reducir los desajustes hormonales y el efecto proinflamatorio del exceso de andrógenos. Están indicados solo en mujeres, especialmente para aquellas que padecen recaídas o brotes perimenstruales (29).

**Espironolactona:** a pesar de ser un diurético ahorrador de potasio también presenta un efecto antagonista en los receptores androgénicos (29). Uno de los posibles efectos adversos es la hiperpotasemia, aunque no es muy frecuente puesto que suele pautarse en mujeres jóvenes sin enfermedad renal. También pueden producir irregularidad menstrual, por lo que pueden ir acompañados con ACO (31).

**Metformina:** se ha observado un efecto beneficioso en los pacientes en tratamiento con este antidiabético. Se cree que el mecanismo de acción es por una disminución de resistencia a la insulina y por consecuencia de los niveles de andrógenos

(32). Actualmente está en desarrollo un ensayo clínico fase III para evaluar la eficacia de metformina junto con doxiciclina comparado con doxiciclina en monoterapia (5).

### *Retinoides orales*

Son derivados de la vitamina A. Se utilizan normalmente en el tratamiento del acné vulgar por su efecto antiinflamatorio y queratolítico, evitando así la obstrucción. Se pueden utilizar como segunda o tercera línea de tratamiento de la HS en estadios de Hurley I -II o en formas crónicas con abscesos y fístulas recurrentes. El más utilizado es la acitretina ya que es más eficaz que la isotretinoína aunque puede tener efectos adversos.

Tabla 3:Indicaciones e inconvenientes de los principales tratamientos orales en HS

| Tratamientos orales    | Subtipos                                    | Indicaciones   | Inconvenientes   |
|------------------------|---|--|--|
| ANTIBIOTICOS ORALES    | Tetraciclina                                | Tratamiento de primera línea en estadio II de Hurley. También se puede emplear en estadio III.           | Tiempo máximo de uso 12 semanas, no tratamiento a largo plazo  |
|                        | Clindamicina +/- rifampicina                | Tratamiento de primera línea en estadio III de Hurley. También se puede emplear en estadio II.           | Aparición de resistencias  |
|                        | Ertapenem o ceftriaxona (iv) + metronidazol | En caso de refractariedad como tratamiento de inducción, seguido de antibioterapia oral.                 | No útiles para prevenir rebrotes   |
| EFECTO ANTIANDROGÉNICO | Finasteride                                 | Tratamiento a largo plazo en hombres en los tres estadios  | Contraindicado en embarazadas. No aconsejado en adolescentes varones por alteraciones de la fertilidad a largo plazo |
|                        | ACO   | Tratamiento a largo plazo en mujeres en los tres estadios. Especialmente si sintomatología permenstrual. | No en embarazo o deseo genésico  |
|                        | Espironolactona                             | Tratamiento a largo plazo en mujeres en los tres estadios.   | Hiperpotasemia. Precaución en >45 años y ERC   |
|                        | Metformina                                  | Tratamiento alternativo. Útil en pacientes con síndrome metabólico o DM.                                 |  |
| RETINOIDES             | Isotretinoína                               | Efectividad controvertida  |  |
|                        | Acitretina/alitretinoína                    | Más efectivos  | Efecto teratógeno e HTIC   |

### 3.3.4 TERAPIAS ADYUVANTES

Existen otros tratamientos que se pueden dar en cualquier estadio de forma alternativa o concomitante junto con el tratamiento oral para mejorar las lesiones y la calidad de vida. Las inyecciones de corticoides intralesionales (acetónido de triamcinolona) son las más utilizadas para tratar el dolor de las lesiones agudas, puesto que son accesibles para el paciente y disminuyen el tiempo de recuperación (23).

También puede utilizarse terapia fotodinámica para la mejoría de las lesiones, que consiste en una inyección de agentes fotosensibilizadores (5-ALA o azul de metileno) seguidamente de la exposición a una luz laser(14).

Otro uso de estas terapias es la prevención de recaídas disminuyendo los factores precipitantes. Por ejemplo, las inyecciones de toxina botulínica se utilizan como tratamiento de la hiperhidrosis disminuyendo la producción de sudor (33). Al evitar la sudoración, se previene el desencadenante que puede producir la aparición de nuevas lesiones. Otra opción es la terapia con láser con longitudes de onda larga (1064 nm) *Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet* (Nd-Yag) que destruyen el folículo piloso, impidiendo el crecimiento del vello y por lo tanto desencadenar la respuesta inflamatoria que produce las lesiones (34).

### 3.3.5 TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

El adalimumab es el único tratamiento biológico aprobado con indicación para el tratamiento de la HS en estadios moderado y grave (10). Se trata de un anticuerpo (Ac) monoclonal que bloquea la unión del TNF $\alpha$  a la superficie celular, impidiendo así su efecto inflamatorio. Es necesario descartar tuberculosis activa, hepatitis B y C, infección por VIH antes de iniciar el tratamiento con este fármaco, ya que al disminuir la respuesta inmune podrían reactivarse. También está contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca severa o presencia de proceso neoplásico maligno en el momento del tratamiento o cinco años previo (35).

A pesar de no estar aprobada la indicación para su uso, en pacientes no respondedores al adalimumab, el tratamiento biológico de segunda línea es el infliximab, también un inhibidor del TNF $\alpha$  (10,23). Como tercera línea, pueden emplearse fármacos biológicos dirigidos a diferentes interleuquinas o sus receptores: ustekinumab (anti IL-12/23) (36), anakinra (antagonista receptor IL-1), brodalumab (receptor IL-17), secukinumab (anti IL-17), entre otros (10,23). En la Tabla 4 se exponen la diana terapéutica, la vía de administración y la dosificación de los distintos fármacos biológicos.

Tabla 4: Tratamientos biológicos en HS (11)

| Medication  | Target               | Drug delivery route | Dosing and schedule  | Order preference of agent |
|-------------|----------------------|---------------------|--|---------------------------|
| Adalimumab  | TNF- $\alpha$        | SQ                  | 160 mg at baseline, 80 mg week 2, 40 mg weekly starting at week 4<br>Can increase dose to 80 mg weekly if inadequate response. Monitoring therapeutic drug levels is recommended if suboptimal response. | 1st Line                  |
| Infliximab  | TNF- $\alpha$        | IV                  | 5 mg/kg at baseline, week 2, week 6 and then every 8 weeks<br>Can increase to 7.5-10 mg/kg every 4-6 weeks   | 2nd Line                  |
| Ustekinumab | IL-12/23 p40 subunit | SQ                  | 45 mg (or 90 mg if patient weight > 100 kg) at baseline, week 4 and then every 8-12 weeks  | 3rd Line                  |
| Anakinra    | IL-1R                | SQ                  | 100 mg daily   | 3rd Line                  |
| Brodalumab  | IL-17RA              | SQ                  | 210 mg at baseline, week 1, week 2 and then every 2 weeks  | 3rd Line                  |
| Secukinumab | IL-17A               | SQ                  | 300 mg at baseline and weekly from weeks 1-4, then every 4 weeks   | 3rd Line                  |
| Bimekizumab | IL-17A and IL-17F    | SQ                  | 640 mg at baseline, then 320 mg every 2 weeks  | 3rd Line                  |

Abbreviations: IL, interleukin; IV, intravenous; R, receptor; SQ, subcutaneous; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ .

Actualmente, las investigaciones en cuanto al tratamiento de la HS están centradas en la eficacia y la tolerancia de los nuevos tratamientos biológicos. También están en estudio otros tipos de inmunomoduladores dirigidos a la inhibición de pequeñas moléculas como JAK1, complemento (C5a), fosfodiesterasa 4 (PDE4) y receptores de quimiocinas 1 y 2 (37).

## 4. DISCUSIÓN

Los criterios diagnósticos actuales no son los mismos que aparecían en guías anteriores. En la guía europea de 2015 los criterios diagnósticos incluían: más de dos lesiones dolorosas y supurativas en seis meses con antecedentes familiares o un cultivo microbiológico negativo (14). Debido a que no está claro el papel de las bacterias en la etiopatogenia y la asociación genética (6), los criterios actuales son fundamentalmente clínicos. Se mantiene el criterio de cronicidad, pero el diagnóstico se basa fundamentalmente en la morfología y localización de las lesiones para diferenciar la HS de otras enfermedades como el acné, foliculitis, etc. Sin embargo, basarse en criterios clínicos y en escalas de calidad de vida del paciente, tiene sus limitaciones. Serían necesarias pruebas complementarias objetivas.

Los cultivos no están indicados de rutina, solo en aquellos casos en los que se sospeche una causa primaria infecciosa (38), pero podrían ser útiles en cualquier caso para evaluar la presencia de microorganismos. La presencia de bacterias multirresistentes, especialmente en pacientes que ya han estado bajo tratamientos antibióticos de larga duración, podría determinar el manejo terapéutico. Además, las pruebas de imagen como la ecografía de partes blandas permiten evaluar lesiones no valorables a simple vista como fístulas y tunelizaciones en las capas más profundas (39). Si no identificamos estas lesiones, podríamos estar clasificando al paciente en un estadio de gravedad menor del que le corresponde y, por lo tanto, no llevar a cabo un manejo adecuado.

Los resultados de esta revisión han sido obtenidos principalmente de las guías norteamericanas y europea publicadas en los años 2019 y 2015 respectivamente. Tradicionalmente la HS se ha tratado con antibióticos y con retinoides orales por su efecto antiinflamatorio (40) aunque, actualmente, se pone en duda que realmente este sea el tratamiento más eficaz o el que deba usarse de primera línea. El incipiente desarrollo de los fármacos biológicos o de otras terapias podría sustituir a los antibióticos si demuestran ser eficaces y bien tolerados, suponiendo una actualización de las guías de tratamiento actuales.

En 2021 se realizó un estudio para evaluar si realmente el tratamiento con antibióticos orales era eficaz. Un grupo fue tratado con tetraciclinas y otro con clindamicina más rifampicina durante 12 semanas mostrando una respuesta clínica

(HsCR) en ambos casos sin observar diferencias significativas entre ellos (40) . En las guías actuales se emplea tetraciclina como tratamiento de primera línea y en caso de refractariedad o evolución a un estadio de Hurley mayor clindamicina + rifampicina. Sin embargo, el uso de antibióticos tiene ciertas limitaciones, como son la aparición de resistencias, efectos secundarios gastrointestinales y que no pueden utilizarse a largo plazo, por lo que no sirven para un control definitivo de la enfermedad y no frenan su evolución. Por lo tanto, pese a ser eficaz clínicamente de forma temporal, deberían plantearse otras alternativas desde el inicio de los síntomas para evitar la progresión y no solo en los últimos estadios cuando las lesiones y el dolor son más severos. Además, puesto que ambas pautas de antibiótico tienen eficacia similar, el hecho de que fallara el tratamiento con tetraciclina en un primer lugar debería ser suficiente indicación para iniciar tratamiento con biológicos como el adalimumab en lugar de utilizar como segunda línea otra terapia antibiótica con la que se obtendrían los mismos resultados (40).

Existe cierta controversia en cuanto a la eficacia de los retinoides. En el caso de la isotretinoína, algunas guías los recomiendan como tratamiento de segunda o tercera línea en estadios de Hurley I-II en los que predominan nódulos y pústulas (5) mientras que otras contraindican su uso (14,23). Algunos retinoides más novedosos como el acitretina o alitretinoína han demostrado ser más eficaces que el isotretinoína tradicional (14). Sin embargo, están contraindicados durante el embarazo por su efecto teratogénico y en combinación con los antibióticos orales por el riesgo de producir hipertensión intracraneal (HTIC) (41).

Existen otras alternativas para el tratamiento de los estadios de Hurley más tempranos que podrían sustituir a los antibióticos, o usarse de forma concomitante, como el uso de zinc oral. El zinc inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, activa las *natural killer*, modula la acción del TNF $\alpha$  y la Il-6 y además tiene un efecto antiandrogénico modulando la expresión de la 5- $\alpha$ -reductasa. Investigaciones recientes demuestran que el uso de zinc junto con nicotinamida, que también tiene un efecto antiinflamatorio y antioxidante, podría ser una opción en el tratamiento (42). Se observó que con este tratamiento se reducen las reagudizaciones en cuanto a frecuencia y duración. Sin embargo, no se conocen los efectos a largo plazo o la influencia que tuvo el tratamiento previo con antibióticos (42). Además, el empleo continuado de zinc podría causar anemia hipercrómica al interferir con la absorción del cobre a largo plazo, por lo que son necesarios más estudios en este campo (43).

El creciente interés por el estudio de la etiopatogenia de la enfermedad determina que es principalmente una causa inflamatoria y no infecciosa, por lo que debería ser esta la principal diana terapéutica desde el inicio de la enfermedad y no relegar los tratamientos más eficaces a los últimos escalones del tratamiento. De media, los pacientes con HS reciben cuatro terapias sistémicas distintas (antibióticos y retinoides principalmente) durante unos ocho años antes de comenzar con los tratamientos biológicos (44).

Desde 2015, el único biológico indicado es el adalimumab (80 mg subcutáneo cada 2 semanas) tan solo para los estadios más avanzados y cuando ya ha habido refractariedad a otros tratamientos. A pesar de haber demostrado ser eficaz, presenta ciertas limitaciones en cuanto adherencia y pérdida de efectividad con el tiempo (45). Se ha observado una mayor adherencia en pacientes que presentaban EII, continuando el tratamiento con éxito, a diferencia de los que abandonaron el tratamiento, que ninguno presentaba esta comorbilidad. Sin embargo, los pacientes que presentaban lesiones en el cuero cabelludo y la cara abandonaban el tratamiento con mayor probabilidad (46). Esto demuestra que el adalimumab es efectivo en una población más concreta, por lo que permite ajustar su indicación y seleccionar que pacientes se beneficiarían del adalimumab de manera más temprana.

El adalimumab no es el único antiTNF $\alpha$  disponible. El infliximab es el tratamiento biológico de segunda línea y actualmente se está investigando que efectos podría tener aumentar la dosis y la frecuencia de infliximab para tratar las lesiones más severas de forma más agresiva. La dosis actual de tratamiento es 5mg de base, a la semana 2, a la semana 6 y después cada 8 semanas (10,23). Subiendo la dosis a 7.5 mg (con posibilidad de escalar a 10 mg) pueden obtenerse resultados de mejoría clínica en 4 semanas sin evidencias de reacciones por infusión del medicamento (47) gracias al empleo previo de difenhidramina (48). Sin embargo, una revisión retrospectiva que el 20% abandonaba el tratamiento por presentar una reacción a este (urticaria, palpitaciones, disnea, anafilaxia, entre otras) (49). El porcentaje de pacientes tratados con infliximab que presentan reacción adversa es muy variable (en otras revisiones, los datos son de 8.4% y 19.1%) (50,51). Se desconoce el tiempo de tratamiento de los pacientes implicados en esta revisión, así como la dosis y la frecuencia, por lo que la información sobre los riesgos del infliximab no está muy clara a día de hoy (48). Se cree que la reacción por la infusión de infliximab se produce por la presencia de anticuerpos anti-IFX que podrían aumentar

cuando los intervalos de tratamiento son más largos al haber menor concentración del fármaco (48).

Por lo tanto, la principal limitación de los biológicos es la adherencia al tratamiento. El 56% de los pacientes en tratamiento con adalimumab lo abandonan en el primer año y el 30% a los dos años por su ineficacia. Los pacientes de más edad y con un mayor duración de la enfermedad son más adherentes al tratamiento. En cuanto al infliximab, los porcentajes son similares y el abandono se debe también a los efectos secundarios. Cuando se trata de manera concomitante con infliximab y cirugía existe una mayor asociación de continuar con el tratamiento (52).

Sin embargo, existen multitud de tratamientos biológicos o inmunomoduladores que están demostrando resultados prometedores en los ensayos clínicos. La presencia de linfocitos Th17 en las lesiones, así como IL-17 circulantes justifican el uso del secukinumab (anti IL-17) en casos refractarios a los inhibidores de TNF $\alpha$  (53). Actualmente, el empleo de secukinumab subcutáneo 300mg cada 2 semanas se encuentra en fase 3 y ha demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento de HS moderada y grave (54). También están en desarrollo otros fármacos dirigidos como el ustekinumab (anti IL-12 y 23) en fase II y el brodalumab (antagonista del receptor IL-17) en fase I. Estos tratamientos ya están aprobados en el tratamiento de la psoriasis y se está estudiando su indicación en la HS (55). Fármacos como el guselkumab y el risankizumab (selectivos anti IL-23) se ha interrumpido su estudio al no cumplir los objetivos en la fase II de los ensayos clínicos (37).

Las vías de señalización también son unas de las dianas terapéuticas más estudiadas. El sirolimus es un inhibidor de la vía de transducción de señal mTOR que impide la activación de las células T (56) y podría utilizarse como terapia de rescate para pacientes en tratamiento con inhibidores de TNF $\alpha$  en casos refractarios. Sin embargo, se sabe que el sirolimus causa aplasia medular, hiperglicemia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina, por lo que podría ser perjudicial para los pacientes ya que es frecuente que presenten obesidad y síndrome metabólico (53). Además, existe un punto de unión entre la vía mTOR y la diferenciación Th17, de manera que la inhibición de la primera podría desencadenar en un aumento de la segunda. Por ello, son necesarios más estudios en la reacción cruzada de las vías inmunológicas, así como en cuanto a la eficacia o los posibles efectos secundarios del sirolimus (53).

El apremilast es otro de los fármacos estudiados por su inhibición enzimática de la PDE4, disminuyendo la respuesta inflamatoria. Se han realizado estudios recientemente para observar la eficacia del apremilast a largo plazo en estadios de Hurley I y II (57). Todas las pacientes que se sometieron al estudio habían sido tratadas previamente con clindamicina oral y tópica y con isotretinoína y decidieron continuar con el apremilast (57). Por lo tanto, podríamos concluir con que el apremilast tiene un gran potencial en el tratamiento a largo plazo, resultando más satisfactorio para los pacientes y pudiendo ver mejoría clínica.

Debido a la patogénesis de la HS, en la que están implicadas múltiples interleuquinas que activan la vía de señalización JAK/STAT (58), han aumentado los ensayos clínicos en los que se emplean inhibidores de JAK no solo en esta patología, sino también en otras enfermedades dermatológicas como el acné, la psoriasis, el vitíligo, etc. De esta manera podría inhibirse la vía de señalización común en lugar de tener como diana terapéutica interleuquinas concretas (45). Hasta ahora, han mostrado resultados satisfactorios estudios con inhibidores de JAK 1 como el INCB054707 y el upadacitinib. Como efectos adversos relevantes, se ha observado trombocitopenia asintomática en el 50% de los pacientes tratados con dosis de 90 mg (la dosis más alta del estudio), que se resolvió tras interrumpir el tratamiento dos semanas, manteniendo un recuento de plaquetas normales al reanudar el tratamiento (45) y reactivación del virus varicela zoster (VVZ), por lo que se pauta vacunación previa al empleo del fármaco (59).

Todos estos fármacos en desarrollo pretenden sustituir en un futuro próximo el manejo de la HS que se ha llevado a cabo hasta ahora, esperando resultados prometedores que disminuyan las lesiones y el dolor, mejorando la calidad de vida de los pacientes de manera definitiva. Hasta ahora, pese a que algunas intervenciones físicas como inyecciones de corticoides, pueden mejorar la inflamación y el dolor de forma temporal, el tratamiento definitivo de las lesiones graves y permanentes es el tratamiento quirúrgico (43). Debido a las características anatómicas de las lesiones, es difícil eludir el tratamiento quirúrgico en estadios avanzados. Sin embargo, podría evitarse gracias al desarrollo de nuevos fármacos que modifiquen el curso y la progresión de la enfermedad.

## 5. CONCLUSIONES

1. Las guías se encuentran desactualizadas.
2. El diagnóstico no debería basarse simplemente en criterios clínicos, sino también en pruebas objetivas (cultivos microbiológicos y ecografía).
3. Pese a existir multitud de fármacos y terapias que han demostrado eficacia, no se consigue controlar la evolución de la enfermedad.
4. Tratamientos biológicos como los antiTNF $\alpha$ , hasta ahora destinados solo a los estadios avanzados, podrían emplearse en fases más tempranas.
5. Los principales problemas de los tratamientos biológicos son la falta de adherencia y la disminución de la eficacia con el tiempo.
6. Los estudios actuales están centrados en el ajuste de la posología de estos fármacos y nuevos biológicos como el secukinumab que ya se encuentra en fase III en los ensayos clínicos.
7. Otras dianas terapéuticas de interés son las vías de señalización celular (mTOR, PDE4 y JAK1), que están mostrando resultados prometedores en los ensayos clínicos pero que necesitan aún necesitan más estudios que respalden su eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.Ingram JR. British Association of Dermatologist Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol [Internet]. 2019 May;180(5):1009–17. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 2.Goñi-Navarro A, Mollá-Roig P, de la Fuente-Meira S, Campos Ródenas R. Complejidad biopsicosocial en pacientes con hidradenitis suppurativa: un estudio piloto de psicodermatología. Actas Dermo sifiliogr. 2022 Aug;
- 3.Peyton C Morss-Walton. Hidradenitis suppurativa: epidemiology. In: Copenhensive Guide To Hidradenitis Suppurativa. 2022.
- 4.Ingram J. Population-based Clinical Practise Research datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. Br J dermatology. 2018;178(917).
- 5.Garbayo-Salmons P, Romaní de Gabriel J. New horizons in the medical treatment of hidradenitis suppurativa. Piel. 2022;
- 6.Kathju S L. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. FEMS Immnuol Med Microbiol. 2012;65(385).
- 7.Barth JH. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. A cross-sectional study. British Journal of Dermatology. 1996;134(1057).
- 8.Jemec GB. Clinical Practise. Hidradenitis Suppurativa. N ENgl J Med. 2012;366(158).
- 9.Garbayo-Salmons P, Romaní J, Ferrer de la Fuente C, Pallisera Lloveras A, López-LLunell C, Prat Escayola J. Hidradenitis Suppurative: Our Experience with a Surgical Case Management Team. Actas Dermosifiliogr. 2020 Jun 1;111(5):408–12.
- 10.Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. Vol. 33, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 19–31.
- 11.Johnston LA, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, O'brien E, et al. Practical Guidelines for Managing Patients With Hidradenitis Suppurativa: An Update. Vol. 2022, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.
- 12.Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin. 2016 Jan 1;34(1):1–5.
- 13.Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. Vol. 318, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2017. p. 2019–32.
- 14.Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. Vol. 29, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 619–44.

- 15.Chen WT CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Sep 1;155(9):1022–7.
- 16.Hanna N SORM. Incidence, prevalence, and predictors of inflammatory arthritis in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2021.
- 17.Machado MO SVMMKPLPWLSYFJKASMAAPVCA. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Aug 1;155(8):939–45.
- 18.Sachdeva M MAZHAALRBAAR. Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: a literature review. *International Journal Dermatology*. 2021 Nov;60(11).
- 19.Bukvić Mokos Z MJBAMB. Understanding the Relationship Between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. . *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020 Jul;28(1):9–13.
- 20.Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175691249> [Internet]. 2014 Sep [cited 2023 Mar 19];6(9):1249–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.6.9.1249>
- 21.Silfvast-Kaiser A, Youssef R, Paek SY. Diet in hidradenitis suppurativa: a review of published and lay literature. *Int J Dermatol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Mar 19];58(11):1225–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.14465>
- 22.Collier E, Shi VY, Parvataneni RK, Lowes MA, Hsiao JL. Special considerations for women with hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Mar 1;6(2):85–8.
- 23.Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul 1;81(1):76–90.
- 24.Loss MJ, Leung S, Chien A, Kerrouche N, Fischer AH, Kang S. Adapalene 0.3% Gel Shows Efficacy for the Treatment of Atrophic Acne Scars. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Mar 22];8(2):245–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549598/>
- 25.Delage M, Jais JP, Lam T, Guet-Revillet H, Ungeheuer MN, Consigny PH, et al. Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley stage 1 hidradenitis suppurativa: prospective short-term trial and 1-year follow-up in 28 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan 1;88(1):94–100.
- 26.Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan 1;34(1):81–9.
- 27.Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Mar 23];41(8):852–7. Available from: <https://academic.oup.com/ced/article/41/8/852/6621666>

28. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis Suppurativa in 64 Female Patients: Retrospective Study Comparing Oral Antibiotics and Antiandrogen Therapy. <https://doi.org/10.2310/7750200700019> [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2023 Mar 23];11(4):125–31. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2007.00019?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2007.00019?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
29. Clark A, Quinonez AK, Saric RL, Clark AK, Quinonez RL, Saric S, et al. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. *Dermatol Online J*. 2017 Nov 12;23(10):1–1.
30. Khandalavala B, Khandalavala BN, Melissa ;, Do V. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A “Male” Therapy for a Predominantly “Female” Disease. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Mar 23];9(6):44. Available from: </pmc/articles/PMC4928456/>
31. Searle TN, Al-Niaimi F, Ali FR. Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 23];45(8):986–93. Available from: <https://academic.oup.com/ced/article/45/8/986/6597888>
32. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Mar 23];31(3):261–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893570/>
33. Grimstad Ø, Kvammen BØ, Swartling C. Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];21(5):741. Available from: </pmc/articles/PMC7473957/>
34. Naouri M, Maruani A, Lagrange S, Cogrel O, Servy A, Collet Vilette AM, et al. Treatment of hidradenitis suppurativa using a long-pulsed hair removal neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser: A multicenter, prospective, randomized, intraindividual, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Mar 23];84(1):203–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348825/>
35. Poelman SM, Keeling CP, Metelitsa AI. Practical Guidelines for Managing Patients With Psoriasis on Biologics: An Update. <https://doi.org/10.1177/1203475418811347> [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2023 Mar 27];23(1\_suppl):3S-12S. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475418811347?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475418811347?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
36. Jiang SW, Kwock JT, Liu B, Petty AJ, Zhao AT, Green CL, et al. High-dose, high-frequency ustekinumab therapy for patients with severe hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2022 Sep 1;187(3):417–9.
37. Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, Puig L. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Mar 27];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840709/>
38. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2023 Apr 15];366(2):158–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236226>

39. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, et al. Review hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. Vol. 10, Cells. MDPI; 2021.
40. van Straalen KR, Tzellos T, Guillem P, Benhadou F, Cuenca-Barrales C, Daxhelet M, et al. The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Mar 29];85(2):369–78. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962221001766/fulltext>
41. Reserva J, Adams W, Perlman D, Vasicek B, Joyce C, Tung R, et al. Coprescription of Isotretinoin and Tetracyclines for Acne is Rare: An Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 23];12(10):45. Available from: </pmc/articles/PMC6937145/>
42. Molinelli E, Brisigotti V, Campanati A, Sapigni C, Giacchetti A, Cota C, et al. Efficacy of oral zinc and nicotinamide as maintenance therapy for mild/moderate hidradenitis suppurativa: A controlled retrospective clinical study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug 1;83(2):665–7.
43. Elston DM. Hidradenitis suppurativa: New drugs, old challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 1;83(3):733–4.
44. Ring HC, Yao Y, Maul JT, Ingram JR, Frew JW, Thorsen J, et al. The road to biologics in patients with hidradenitis suppurativa: a nationwide drug utilization study\*. *British Journal of Dermatology*. 2022 Oct 1;187(4):523–30.
45. Alavi A, Hamzavi I, Brown K, Santos LL, Zhu Z, Liu H, et al. Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies\*. *British Journal of Dermatology*. 2022 May 1;186(5):803–13.
46. Khosravi H, Anderson AM, Kettering CB, Mizes AB, Patton T DO. Real-world experience of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. 2021 [cited 2023 Mar 28]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.084>
47. Ghas MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Mar 28];82(5):1094–101. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962219328208/fulltext>
48. Ghas MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. Authors' reply to the comment "High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa." *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 28];84(4):e203–4. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962220330851/fulltext>
49. Adelman M, Lyons AB, Hamzavi IH. Comment on "High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa." *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 28];84(4):e201–2. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962220330863/fulltext>

50. Cheifetz A. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun 1;98(6):1315–24.
51. Keshavarzian A, Mayer L, Salzberg ; Bruce, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, et al. A Multicenter Retrospective Experience of Infliximab in Crohn’s Disease Patients: Infusion Reaction Rates and Treatment Persistency. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(5).
52. Prens LM, Bouwman K, Aarts P, Arends S, van Straalen KR, Dudink K, et al. Adalimumab and infliximab survival in patients with hidradenitis suppurativa: a daily practice cohort study\*. *British Journal of Dermatology*. 2021 Jul 1;185(1):177–84.
53. Khullar DNB G. Comment on “Sirolimus as combination rescue therapy with tumor necrosis alpha inhibitors for severe, refractory hidradenitis suppurativa”. 2021 [cited 2023 Mar 29]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.127>
54. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):747–61.
55. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, et al. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov 1;83(5):1341–8.
56. Sirolimus/rapamicina | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/sirolimusrapamicina>
57. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N. Long-term treatment with apremilast in hidradenitis suppurativa: A 2-year follow-up of initial responders. Coussens LM, Werb Z *Inflammation and cancer Nature* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 28];105(7653):175–80.
58. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1 — General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2021 Jun 1;112(6):503–15.
59. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec 1;87(6):1440–2.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, el Col. Médico Santiago Vidal Asensi por ofrecerme un Trabajo de Fin de Grado en el Servicio de Dermatología, así como por su orientación y sus consejos durante el proceso. Gracias a sus sugerencias y comentarios he podido finalizar este trabajo, sintiéndome orgullosa de la dedicación y el esfuerzo que ha conllevado.

Gracias también a mi hermana Claudia, por ayudarme con su experiencia y ser un ejemplo a seguir en la investigación, y a mis padres, por ofrecerme este camino.

Por último, quiero agradecer a la que ha sido mi familia estos 6 años. Gracias por aguantar mis frustraciones, por vuestra ayuda y por hacerme reír cuando lo necesitaba. Inés, José Antonio, Christian y César, gracias por ser mi refugio, pero más aún, por ser las personas con las que he crecido y celebrado los buenos momentos. También dar gracias a la VI promoción, porque sois el mejor equipo que se podría tener. Este solo ha sido el principio de una larga etapa profesional que espero poder compartir con todos vosotros.

Gracias a todos por vuestra ayuda y apoyo.

## ANEXOS

1. ANEXO IV- Autorización para defensa del TI-TFGM
2. ANEXO V- Formulario de autorización para la inclusión del trabajo de investigación del trabajo fin de grado/máster (TI-TFGM) en el archivo abierto institucional E-BUAH de la Universidad de Alcalá.
3. ANEXO VI- Formulario de autorización para la publicación del resumen del trabajo de investigación del trabajo fin de grado/máster (TI-TFGM) en la “Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud” de la facultad de Medicina y Ciencias de la Salud” de la Universidad de Alcalá.
4. Informe resumen sobre las coincidencias detectadas a través del programa Turnitin.
5. Presentación formato Póster

# HIDRADENITIS SUPURATIVA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO

*Autor/a: Julia Pérez Carretero*

*Servicio de Dermatología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Universidad de Alcalá*

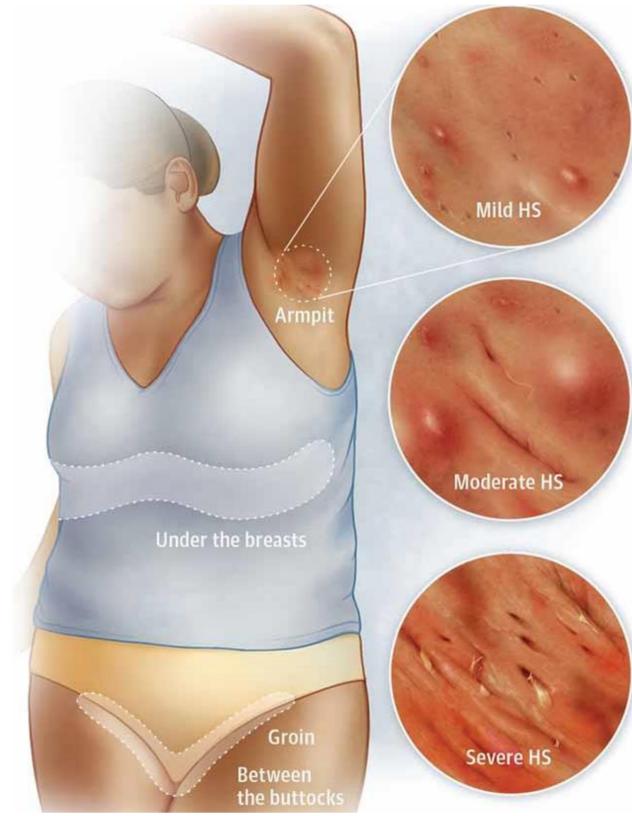
## Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) se trata de una enfermedad crónica que cursa con lesiones agudas inflamatorias de la piel. La prevalencia mundial se estima que varía entre el 0.03% y el 4%. Es más frecuente en mujeres, suele debutar en adultos jóvenes y tener asociación con el tabaco y el síndrome metabólico.

Se basa principalmente en una obstrucción del conducto sebáceo que produce la rotura del folículo piloso en el interior de este, desencadenando una respuesta inflamatoria

Clínicamente es muy variable. Pueden aparecer nódulos, comedones, abscesos inflamados e incluso fístulas en la piel con grandes áreas cicatriciales. Al ser lesiones inflamatorias van acompañadas de dolor, supuración y mal olor, por lo que tienen un gran impacto psicológico para el paciente.

En la actualidad se están llevando a cabo investigaciones que estudien el mecanismo etiopatogénico de la HS, para encontrar nuevas dianas terapéuticas, así como ensayos clínicos en búsqueda de nuevos fármacos efectivos frente a la HS, especialmente tratamientos biológicos.



## Objetivos

Conocer los criterios diagnósticos y el manejo terapéutico actual así como los nuevos fármacos de reciente aplicación o en desarrollo.

## Metodología

Búsqueda bibliográfica de las guías de diagnóstico y tratamiento en bases de datos: Pubmed y WebOfScience.

Selección de artículos publicados en las revistas de mayor impacto de Dermatología en los últimos 3 años.

## Resultados



### CRITERIOS CLÍNICOS

El diagnóstico se basa en la morfología, localización y cronicidad de las lesiones.

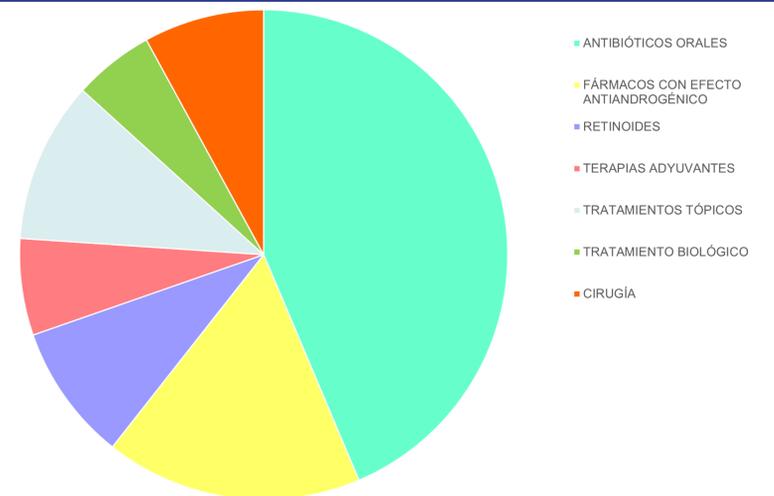
Actualmente no están indicadas pruebas complementaria, como cultivos y ecografía, en el estudio inicial.

Para evaluar la gravedad, se utilizan escalas según el tipo de lesiones y cuestionarios sobre la calidad de vida del paciente.

### TRATAMIENTOS ACTUALES

Existen multitud de opciones terapéuticas para el tratamiento de la HS, desde una serie de medidas generales y tratamientos tópicos hasta tratamientos quirúrgicos. El tratamiento sistémico de primera línea son los antibióticos orales, tetraciclina en los casos moderados y clindamicina/rifampicina en los más graves. Sin embargo, no pueden emplearse a largo plazo.

Otros tratamientos de segunda línea son los retinoides, fármacos con efecto antiandrogénico como los anticonceptivos, espironolactona, finasteride e incluso metformina. Se pueden administrar también terapias complementarias como inyecciones intralesionales de corticoides, toxina botulínica y suplementos de zinc. Actualmente el único tratamiento biológico aprobado es el adalimumab (antiTNF $\alpha$ ) 80 mg subcutáneo cada dos semanas.

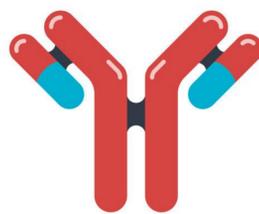


### TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

El adalimumab solo se utiliza en estadios avanzados como segunda línea de tratamiento. En casos refractarios, pueden emplearse otros biológicos como el infliximab o el secukinumab.

Estudios recientes han demostrado resultados prometedores en el empleo de estos fármacos y se pretende su administración de forma más temprana con el objetivo de modificar el curso de la enfermedad y evitar su progresión.

Otras dianas terapéuticas de interés son las vías de señalización celular (mTOR, PDE4 y JAK1).



## Conclusiones

1 El diagnóstico debería basarse también en pruebas objetivas (cultivos microbiológicos y ecografía) que nos ayuden a descartar otras patologías, clasificar según la gravedad y decidir el manejo terapéutico.

2 Pese a existir multitud de fármacos y terapias que han demostrado eficacia, no se consigue controlar la evolución de la enfermedad. Por este motivo, los tratamientos biológicos podrían emplearse en fases más tempranas, ya que se trata de terapias dirigidas acordes con la etiopatogenia de la enfermedad y que han demostrado eficacia.

3 Los estudios actuales están centrados en mejorar la adherencia y eficacia a largo plazo de los nuevos biológicos como el secukinumab que ya se encuentra en fase III en los ensayos clínicos.

## Bibliografía

- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. Vol. 29, Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 619-44.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul 1;81(1):76-90.
- Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. The Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):747-61.
- Adelman M, Lyons AB, Hamzavi IH. Comment on "High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa." J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 28];84(4):e201-2. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962220330863/fulltext>
- Khosravi H, Anderson AM, Kettering CB, Mizes AB, Patton T DO. Real-world experience of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. 2021 [cited 2023 Mar 28]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.084>