



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: HIDRADENITIS SUPURATIVA:
REVISIÓN DE TRATAMIENTOS Y
RESULTADOS DE ADALIMUMAB EN VIDA
REAL**

Autor: Álvaro Cortés del Álamo

Fecha: Junio 2019

Tutor: Elena Matilla García

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
PATOGENESIS Y SINTOMATOLOGÍA.....	3
ESTADIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE HS.....	3
FACTORES DE RIESGO.....	4
TRATAMIENTOS.....	4
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA.....	5
RESULTADOS.....	6
RESULTADOS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
TRATAMIENTO LOCAL.....	6
TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	7
RESULTADOS DE USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES TRATADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel también conocida como “acné inverso”. El tratamiento médico se basa en el uso de antibióticos, retinoides y antiinflamatorios tanto tópicos como sistémicos, sin embargo la evidencia en cuanto a eficacia de los mismos es baja. En vista del papel de ciertas moléculas proinflamatorias en la patogénesis de la HS, el tratamiento biológico ha tenido una especial relevancia en los últimos años, especialmente adalimumab, único anti-TNF autorizado para el tratamiento de la HS. Se ha revisado la evidencia de los diferentes tratamientos así como los resultados de eficacia en vida real de los pacientes tratados con adalimumab en el Hospital Infanta Cristina. La revisión bibliográfica concluye que los fármacos biológicos pueden tener un importante papel como alternativa cuando no hay respuesta al tratamiento habitual. Es necesaria la realización de estudios con otros biológicos que permitan ampliar el arsenal terapéutico para el manejo de esta patología. En cuanto a los resultados obtenidos en el análisis de la eficacia de adalimumab en los pacientes tratados en el Hospital Infanta Cristina, el 80% de los pacientes alcanzaron una reducción significativa de las lesiones mejorando de forma importante su calidad de vida. Señalar como limitación que únicamente se analizaron 7 pacientes.

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease also known as "reverse acne." Medical treatment is based on the use of antibiotics, retinoids and anti-inflammatories, both topical and systemic, however the evidence of their efficacy is low. In view of the role of certain proinflammatory molecules in the pathogenesis of HS, the biological treatment has had a special relevance in last years, especially adalimumab, the only anti-TNF agent authorized for the treatment of HS. We have reviewed the evidence of the different treatments and their efficacy results in real life of patients treated with adalimumab at Hospital Infanta Cristina. The literature review concludes that biological drugs can play an important role as an alternative when there is no response to the usual treatment. It is necessary to carry out studies with other biologics that allow expanding the therapeutic arsenal for the management of this pathology. The results obtained in the analysis of the efficacy of adalimumab in the patients treated at Hospital Infanta Cristina, 80% of the patients achieved a significant reduction in the lesions, significantly improving their quality of life. The limitation of this study is that only 7 patients were analyzed.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria, crónica de la piel, conocida también como “*hidrosadenitis supurativa*”, “*enfermedad de Verneuil*”, “*apocrinitis*” o “*acné inversa*”. Se caracteriza por la aparición recurrente de nódulos, abscesos, fístulas y/o cicatrices en áreas intertriginosas de la piel, como son axilas, ingles, zona perianal, perineal e inframamaria, aunque puede aparecer en cualquier área de la piel que contenga folículos pilosos. (1) Afecta más a las mujeres, concretamente en una proporción de 3:1, siendo común la aparición de la enfermedad entre la segunda y tercera década de la vida. (2)

La HS es una enfermedad muy incapacitante y tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. El dolor, la cicatrización de las lesiones, el mal olor de las secreciones... condicionan en gran medida aspectos relacionados con las relaciones sociales, y la actividad normal de la vida diaria. Es frecuente que estos pacientes sufran episodios de depresión y soledad, por lo que es importante tener en cuenta estos factores a la hora de tratar esta patología. (3)

En cuanto a la sintomatología, los nódulos inflamatorios son las lesiones más frecuentes y visibles. Estos nódulos pueden dar lugar a la formación de abscesos que drenan material purulento de forma espontánea. El desarrollo de múltiples nódulos hace que tiendan a confluir formando tractos sinusales. También es frecuente la aparición de comedones y la formación de cicatrices. (4)

Prevalencia: no existen estudios en población española. Múltiples publicaciones citan unos valores que podría estar en el rango del 1 al 4% de la población. (5)

1.1.Patogénesis

Se desconocen las causas de la HS, pero su patogénesis parece estar relacionada con la afectación folicular. Si bien es cierto que hasta hace unos años se pensaba que la patogénesis estaba relacionada con una desregulación en las glándulas apocrinas, cada vez son más las teorías que se centran en la afectación del folículo. (6) La oclusión folicular es el evento principal en el desarrollo inicial de las lesiones de HS. Esta oclusión folicular parece ser debida a la hiperplasia del epitelio folicular, que produce hiperqueratosis folicular y que preceden a la ruptura del folículo. El estrés mecánico en la piel, produce una salida de antígenos que estimula el sistema inmunitario adaptativo e innato. No está claro a día de hoy el papel del sistema inmunológico en la HS, y si la desregulación de este contribuye a su mecanismo patogénico. (7)

1.2.Estadios para la clasificación de la HS

El sistema más usado para evaluar el grado de actividad de la HS es la escala de Hurley que clasifica a la enfermedad en 3 estadios:

- Hurley I: formación de abscesos y/o nódulos simples o múltiples sin tractos sinusales y cicatrización
- Hurley II: nódulos y/o abscesos recurrentes con tractos sinusales y cicatrización, lesiones únicas o múltiples ampliamente separadas
- Hurley III: tractos sinusales y abscesos interconectados y afectados por cicatrices en todo el área anatómica

La limitación que tiene este sistema de clasificación, es que no es válido para monitorizar la respuesta al tratamiento. (8)

Otro índice muy utilizado, es el índice Sartorius y dos índices validados y sencillos de utilizar son el Hidradenitis Suppurativa-Physician Global Assessment (HS-PGA) y el Hidradenitis

Suppurativa Clinical Response (HiSCR), siendo este último el único útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Esta respuesta se define por una reducción $\geq 50\%$ en el número de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios). (9)

1.3. Factores de riesgo

- *Tabaquismo*: el riesgo de desarrollar HS y su gravedad es 9 veces mayor en el fumador que en no fumadores (8). La nicotina del tabaco estimula la sobreproducción de IL-1 β y TNF- α . No se ha encontrado que el fumar afecte al curso de la enfermedad. (8)
- *Obesidad*: el riesgo de desarrollar HS aumenta 1,2 veces por cada aumento de unidad en el IMC y es más grave en pacientes obesos que en pacientes con bajo peso. (8)
- *Susceptibilidad genética*: aproximadamente el 40% de los pacientes con HS tienen un familiar de primer grado afectado. (8)
- *Estrés mecánico*: el aumento de la tensión mecánica (presión, fricción) en la piel intertriginosa contribuye al aumento de la probabilidad de oclusión folicular y aparición de la HS. (10)
- *Hormonas*: hay cierta asociación de la HS y hormonas androgénicas, aunque son necesarios estudios adicionales para determinar el papel de las hormonas en la colaboración de la HS. (10)
- *Bacterias*: tienen un papel controvertido. Se ha propuesto que la formación de biofilms está asociada con la inflamación de las lesiones crónicas de la HS. (11)

1.4. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento deben estar determinados por la gravedad de la enfermedad y su impacto en el individuo, y son los siguientes:

- Reducir la frecuencia de nuevas lesiones
- Prevenir la progresión de la enfermedad limitando la formación de cicatrices
- Tratar las lesiones y cicatrices existentes y en definitiva mejorar la calidad de vida de los pacientes. (12)

Para la evaluación de la calidad de vida se utiliza el cuestionario DLQI (Dermatology Life Quality Index). Este cuestionario consta de 10 preguntas enfocadas a evaluar la influencia de la enfermedad y el tratamiento en la vida diaria de los pacientes.

Existen distintas estrategias para el manejo de HS:

El **tratamiento local** está indicado para formas leves. Se utilizan antibióticos como la clindamicina tópica al 1% u otros fármacos como el resorcinol al 15% en crema o la dapsona. Otras alternativas dentro del tratamiento local son los corticoides intralesionales o el tratamiento quirúrgico de las lesiones.

El **tratamiento sistémico** está indicado en presencia de lesiones moderadas y graves. El papel de las bacterias en la patogénesis está lejos de aclararse. La clínica de la HS sugiere una infección, pero los resultados de los cultivos bacterianos son negativos o solo producen microbiota comensal de la piel. Los métodos de cultivo clásicos tienen claras limitaciones de sensibilidad, por lo que el microbioma en la HS debe ser reinvestigado usando nuevas técnicas moleculares. (13)

Para el tratamiento en este nivel es muy común el uso de antibióticos como las tetraciclinas y combinaciones de ellos como clindamicina-rifampicina o rifampicina-moxifloxacino-metronidazol. Se usan también retinoides como la isotretinoína o la acitretina. Existe una alternativa terapéutica que implica un fármaco antiandrógeno como es la finasterida.

Dentro del tratamiento sistémico ocupa un lugar muy importante el **tratamiento biológico**:

- Adalimumab: es un medicamento biológico que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores, concretamente es un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. (14) Es el único fármaco biológico indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa. (15)
- Infliximab: Es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad al TNF α , inhibiendo su actividad funcional.
- Ustekinumab: es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 inhibiendo la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a su receptor expresado en la superficie de células inmunitarias. (16).
- Etanercept: es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, inhibiendo su actividad biológica.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la evidencia de los distintos tratamientos utilizados en el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

Paralelamente se analizarán los resultados en salud del tratamiento con adalimumab en los pacientes con hidradenitis supurativa en el Hospital Infanta Cristina.

3. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la enfermedad de la hidradenitis supurativa y de los distintos tipos de tratamientos. Dicha revisión se ha llevado a cabo a través de bases de datos informatizadas como son PubMed a través de MeSH o Science Direct introduciendo los términos: “hidradenitis suppurativa”, “treatment”, “biological”, “antibiotics”. Únicamente se han incluido en la revisión los trabajos publicados en los últimos cinco años.

El análisis de los resultados del tratamiento con adalimumab en vida real se ha realizado mediante la revisión de las historias clínicas y de los registros de dispensación del tratamiento de los pacientes con HS en el Hospital Infanta Cristina de Parla a través del programa Selene® y Farmatools® del centro. Las variables recogidas para el análisis fueron: edad, sexo, estadio inicial (Hurley), duración del tratamiento, tratamientos previos (ciclos antibióticos y tratamiento quirúrgico de las lesiones), DLQI basal y en la actualidad. El análisis incluyó solamente a los pacientes en tratamiento con adalimumab durante ≥ 3 meses.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se han localizado 10 ensayos clínicos relacionados con distintos tratamientos de la HS, y 33 publicaciones entre metaanálisis y revisiones sistemáticas que evalúan el tratamiento de la enfermedad.

4.1.1. TRATAMIENTO LOCAL

Clindamicina tópica al 1%: Utilizada a menudo como una terapia de primera línea para HS leve. (12) Demostró ser eficaz en lesiones superficiales, no lo fue en las más profundas. Eficaz en lesiones inflamatorias leves y con relativa seguridad y tolerancia al tratamiento por parte del paciente. (12)

Uno de los primeros estudios realizados, evaluó treinta pacientes con HS en un ensayo doble ciego para evaluar el efecto de clindamicina tópica contra placebo. Furon 27 los pacientes que concluyeron el tratamiento en tres meses. Generalmente el tratamiento con clindamicina basado en evaluaciones de los pacientes, número de abscesos, nódulos inflamatorios y las pústulas fue significativamente mejor que el placebo en cada evaluación mensual ($p < 0.01$). No se registraron efectos secundarios y el tratamiento fue fácil de administrar. (17)

(Nivel de evidencia: Ib).

Resorcinol al 15% en crema: presenta actividad queratolítica, antiprurítica y antiséptica. Esta indicado en lesiones recurrentes en pacientes con Hurley en etapas I o II. (12)

Es un fármaco usado por algunos clínicos para la HS en los primeros estadios de la enfermedad. Un estudio evaluó la eficacia en 12 pacientes con Hurley I y II tratadas con este fármaco y seguidos durante un año. El sorprendente resultado fue que el 100% los pacientes experimentaron una disminución significativa del dolor y de una reducción en la duración media de los abscesos. (18)

El resorcinol tópico se presenta como una alternativa en el tratamiento local a la clindamicina en formas leves de la enfermedad, aunque sería necesario la realización de ensayos adicionales para confirmar los resultados.

(Nivel de evidencia III)

Dapsona: La terapia con dapsona es una alternativa utilizada como alternativa a las anteriores en pacientes con casos leves de HS. Además de ser un fármaco utilizado en el tratamiento de la HS, se utiliza para el tratamiento de múltiples enfermedades de la piel con predominio de neutrofilos. Su efecto puede deberse a la acción antibacteriana o antiinflamatoria del fármaco. (19)

Sin embargo, dado que las alternativas indicadas anteriormente, presentan una mayor eficacia y mejor perfil de efectos secundarios, ha quedado relegada como segunda línea de tratamiento.

Yazdanyar S. y Boer J. realizaron una revisión retrospectiva con 24 pacientes con Hurley I a III tratados con dapsona. De los 24 pacientes, tuvieron una mejoría 9 de ellos (38%), los otros 15 (62%) no experimentaron ningún tipo de mejoría. Ninguno de los 4 casos con Hurley III experimentaron algún tipo de mejora. Los efectos secundarios llevaron a la interrupción del tratamiento en 2 de 24 pacientes (8%). Observaron una rápida recurrencia de la enfermedad cuando cesaba el tratamiento. (19)

(Nivel de evidencia IV)

Corticoides intralesionales: como el acetónido de triamcinolona. Se utilizan para el tratamiento de lesiones localizadas no abscesificadas y actúan reduciendo la inflamación de las lesiones. Pueden emplearse en monoterapia o combinados con otros tratamientos sistémicos. La revisión bibliográfica confirma que este tratamiento no se usa en monoterapia, sino como coadyuvante a otros tratamientos, siendo útil en el manejo precoz de lesiones agudas y localizadas. (20)

(Nivel de evidencia IV)

Tratamiento quirúrgico de las lesiones: se encuentra asociado a tratamientos médicos o de manera aislada. El drenaje de los abscesos suele aliviar el dolor y la inflamación y la extirpación de fistulas que tienen poca tendencia a la curación espontánea. La intervención de las lesiones da lugar a numerosas cicatrices en el paciente.

Los estudios quirúrgicos con evaluación de eficacia basada en evidencia son generalmente escasos.

La combinación de cirugía y terapia médica es la mejor opción para prevenir el desarrollo de nuevas lesiones y controlar la progresión de la enfermedad. (12)

4.1.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Tetraciclinas: antibióticos de primera línea, con escasos efectos secundarios.

Se recomiendan para formas leves (Hurley I), siendo un tratamiento clave debido a su buen perfil de seguridad. Las tetraciclinas más usadas son la doxiciclina y minociclina. Su eficacia se debe al efecto antibacteriano y su papel antiinflamatorio reduciendo IL-1, IL-6, el TNF α con un papel importante en la enfermedad y la IL-8 vital para la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos. (21)

Es conocida la comparación entre el uso de clindamicina tópica vs tetraciclina sistémica en el tratamiento de HS.

Un estudio realizado por *Gregor BE Jemec* y *Peter Wendelboe* publicado en *Journal of the American Academy of Dermatology* comparó ambos fármacos para el tratamiento de la HS mediante la realización de un ensayo doble ciego con 46 pacientes con HS en estadio Hurley I o II. La evaluación global de la enfermedad de los pacientes fue significativamente peor que la evaluación del médico en 3 de 5 evaluaciones ($p=0.0096$ a 0.015) pero la correlación entre las evaluaciones de los pacientes y los médicos fue satisfactoria después de una sola visita. El dolor fue el factor clave en la evaluación general de la enfermedad por parte de los pacientes. Los resultados mostraron que no había diferencias significativas entre los dos tipos de tratamiento, por lo tanto, la terapia sistémica con tetraciclinas no mostró mejores resultados que la terapia tópica con clindamicina. (22)

Actualmente se usa la clindamicina tópica en estadios de menor gravedad y en lesiones más localizadas.

(Nivel de evidencia IIb)

Clindamicina-rifampicina: al igual que ocurre con las tetraciclinas, las propiedades antibacterianas y antiinflamatorias de estos antibióticos son los responsables de los efectos beneficiosos en el tratamiento de la HS.

Varios trabajos avalan la eficacia de esta combinación en el tratamiento de HS con esta combinación y concluyen que mejora los síntomas y el nivel de vida de los pacientes. Esta terapia por lo general se reserva para pacientes que no responden a las tetraciclinas orales

debido a un peor perfil de seguridad. Cabe destacar la mala tolerancia debida a los efectos adversos gastrointestinales. (23) (24) (25)

Se debe tener en cuenta que la rifampicina es un potente inductor enzimático que puede reducir los niveles de clindamicina en sangre pudiendo reducir su eficacia, por lo que clindamicina se puede utilizar en monoterapia.

En vista de lo anterior, sería necesaria la realización de estudios para determinar la dosis adecuada de cada uno de los fármacos para obtener una óptima eficacia. Las dosis habitualmente utilizadas son: clindamicina 300mg/12 h y rifampicina 300mg/12.

Otro de los aspectos que no están claros en relación al tratamiento con estos fármacos, es la duración de tratamiento.

Una incógnita en todos los estudios es la respuesta al tratamiento después de 10 semanas. Esta incógnita fue resuelta con un estudio que analizaba la seguridad en la terapia con clindamicina y rifampicina, ya que hasta entonces no había datos sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. Las principales limitaciones del tratamiento con rifampicina fueron el daño hepático la nefritis intersticial, las interacciones, y la infección por *Clostridium difficile* causada por clindamicina. El resultado del estudio fue que el tratamiento podía continuarse más de 10 semanas si era clínicamente necesario. (26)

(Nivel de evidencia III)

Acitretina: regula la hiperplasia psoriasiforme que ocurre en la HS disminuyendo la inflamación por inhibición de quimiotaxis de neutrófilos y liberación de citoquinas proinflamatorias.

Se ha utilizado en HS en varias series de casos con resultados contradictorios. Una revisión informó de una efectividad importante (tasa de mejora del 73%) en HS aunque con una evidencia baja. (27)

Otra revisión que evaluó la eficacia de la acitretina en HS no encontró mejoría clínica en ninguno de los pacientes que recibieron el fármaco en monoterapia, si en pacientes que lo recibieron como adyuvante de otros medicamentos sistémicos. (28)

Además se realizó un estudio retrospectivo de 12 pacientes tratados con acitretina durante un periodo de 10 meses. Nueve pacientes tuvieron una remisión importante o completa tras un ciclo de tratamiento y tres pacientes una mejoría leve o moderada. Sin embargo, se observaron efectos adversos significativos en todos los pacientes, incluida la dermatitis, hipertrichosis en el mentón, depresión o fatiga.

La necesidad de dosis altas (>0,5 mg/kg/día) con el aumento de los efectos adversos y la teratogenicidad son dos limitaciones importantes en el tratamiento de la HS con este fármaco.

(Nivel de evidencia III)

Finasterida: su uso en monoterapia o terapia complementaria se ha informado recientemente con resultados alentadores y notables que han incluido la remisión completa.

Una revisión realizada en la universidad de Nebraska quiso estudiar el uso de finasterida en HS. El estudio incluía a 13 pacientes, tanto hombres como mujeres. Observaron una remisión completa en tres pacientes. Se detalló el uso limitado o continuo de hasta seis años. La respuesta a la reintroducción fue exitosa y se describió un perfil de seguridad benigno, con excelente tolerabilidad. (29)

Un trabajo publicado por M.A. Joseph y E. Jayaseelan en *Journal of Dermatological Treatment* evaluó la eficacia y seguridad de finasterida en 7 pacientes con HS que no habían respondido

al tratamiento antibiótico. Los pacientes incluidos (5 mujeres y 2 hombres) recibieron una dosis de 5 mg/día en monoterapia y fueron seguidos durante periodos de 8 meses a 2 años. Seis de los pacientes mejoraron significativamente y tres de ellos una curación completa de las lesiones. Dos de los pacientes seguidos más de un año experimentaron remisiones que duraron de 8 a 18 meses. (30)

En cuanto al perfil de seguridad, el estudio concluye que fue bien tolerado por ambos sexos, sin embargo debido a sus propiedades antiandrogénicas, causó en algunos pacientes disfunción eréctil, disminución de la libido o aumento excesivo de las mamas.

Se muestra como una opción altamente efectiva y duradera en el tratamiento de la hidradenitis supurativa con una mejora considerable de los síntomas en algunos casos, como una mejor alternativa a otros tratamientos hormonales como el acetato de ciproterona, con una resolución absoluta de los síntomas o en pacientes en los que ha fallado la terapia antibiótica o con retinoides. (31)

(Nivel de evidencia IV)

Rifampicina- moxifloxacino-metronidazol: se ha publicado algún estudio en el que se ha objetivado que la combinación de varios antibióticos de amplio espectro, puede ser beneficioso para algunos pacientes.

En un estudio realizado en 2011 evaluaron la eficacia y seguridad de esta combinación en HS. Estudiaron 28 pacientes con Hurley I, II y III, en los que la remisión completa definida como la eliminación de todas las lesiones inflamatorias, fue el principal criterio de resultado del estudio. Obtuvieron una remisión completa en 16 pacientes, todos los de Hurley I (6/6), 8/10 con Hurley II y 2/12 con Hurley III ($p=0.0004$). Durante el tratamiento los principales efectos adversos fueron trastornos gastrointestinales (64% de los pacientes) y candidiasis vaginal (35% de las mujeres) (32)

Isotretinoína: se ha utilizado para tratar la enfermedad leve a grave. A pesar de ser un fármaco clásicamente utilizado en el tratamiento de la HS, no es útil probablemente porque su efecto principal es la atrofia de la glándula sebácea, que no tiene relevancia patogénica en la enfermedad.

Se han publicado algunas series de casos en pacientes con HS y los datos obtenidos y la experiencia de los clínicos en su aplicación en la enfermedad es decepcionante y su uso no se ha recomendado en las guías europeas para el tratamiento de la enfermedad.

No existen gran cantidad de ensayos con este fármaco y los que se encuentran en la literatura científica concluyen que tiene un efecto terapéutico limitado su uso en monoterapia. (33) (34)

(Nivel de evidencia IV)

Apremilast: fármaco aprobado para el tratamiento de la psoriasis moderada, ha demostrado eficacia en algunas series de casos de pacientes con HS. Actúa inhibiendo la PDE-4 reduciendo el c-AMP, este mecanismo produce un efecto directo en los linfocitos T, células dendríticas y monocitos que actúan reduciendo el interferon gamma y la IL2.

En líneas generales, todos los tratamientos anteriormente citados tienen un bajo nivel de evidencia.

En cuanto al tratamiento de la HS con **fármacos biológicos**, se han publicado multitud de trabajos en los últimos años, sin embargo únicamente adalimumab dispone de ensayos clínicos aleatorizados que permiten confirmar su eficacia en el tratamiento de la HS. En el momento actual, es el único fármaco biológico autorizado para esta indicación. Infliximab, ustekinumab también han demostrado eficacia en algunos estudios y algunas series de casos.

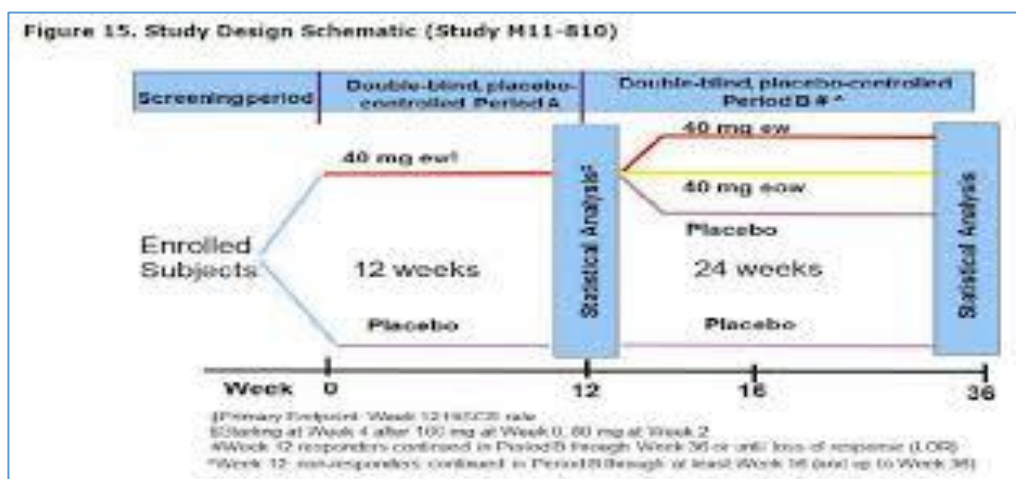
Adalimumab: La EMA autorizó en 2015 adalimumab en el tratamiento de adultos con hidradenitis supurativa activa de moderada a grave, que no han respondido a los tratamientos sistémicos convencionales. Esta indicación está avalada los resultados de dos ensayos clínicos pivotaes fase III, PIONEER I y PIONEER II. (35)

Evaluaron la seguridad y eficacia de adalimumab en estudios aleatorizado, doble ciego y controlados con placebo en adultos con hidradenitis supurativa de moderada a grave, con falta de efectividad a tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses que se encontraban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios. Además, evaluaron la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes utilizando la HiSCR.

En el PIONEER I se evaluó a 307 pacientes durante dos periodos. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales desde la semana 4 hasta la semana 11. Tras las 12 semanas los pacientes con Humira fueron re-aleatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la semana 12 a la semana 35). Los que recibieron placebo fueron asignados para recibir adalimumab 40 mg semanal en el periodo B.

Analizaron los primeros datos de eficacia a través de la medida del HiSCR en la semana 12 en todos los grupos y la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta HiSCR en las semanas 24 y 36. Complementaron el ensayo con el estudio del DLQI y a través del Cuestionario de Satisfacción con el tratamiento siendo estas últimas variables secundarias.

En el PIONEER II evaluaron a 326 pacientes pero la metodología del estudio fue similar a la del PIONEER I.



Resultados clínicos de ambos ensayos:

El tratamiento con adalimumab redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes. En las 12 primeras semanas de tratamiento en los Estudios HS-I y HS-II, aproximadamente dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con aquellos en el grupo de adalimumab experimentaron un empeoramiento de abscesos (23,0% vs. 11,4%, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0% vs 13,9%, respectivamente). En la semana 12 además se observó una mejoría con significativa en los parámetros de calidad de vida, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, Estudios HS-I y HS-II) también mejoró la satisfacción global del paciente con el tratamiento farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento – medicación (TSQM, Estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componente físico del SF-36 (Estudio HS-I).

Tabla 1: Resultados de eficacia a la Semana 12.

	Estudio HS I		Estudio HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR) ^a	N=154 40 (26%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
≥30% reducción en el dolor cutáneo ^o	N= 109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)*
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo				
^a De todos los pacientes aleatorizados.				
^o De todos los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS ≥ 3 , según una Escala de Evaluación Numérica de 0 – 10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar.				

El tratamiento también redujo el riesgo de empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes. En las 12 primeras semanas, dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con el grupo de adalimumab experimentaron un empeoramiento de abscesos (23,0% vs. 11,4%, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0% vs. 13,9%, respectivamente).

En la semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal la tasa HiSCR en la semana 36 fue superior entre los pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento. (Tabla 2)

Tabla 2: Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta HiSCRb en las Semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la Semana

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg semanas alternas N = 70	Adalimumab 40 mg semanales N = 70
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<p>^a Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal después de 12 semanas de tratamiento.</p> <p>^o Pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores.</p>			

En los pacientes con respuesta parcial en la semana 12 y que recibieron tratamiento semanal continuo con Humira, el HiSCR en la semana 48 fue del 68,3% y del 65,1 % en la semana 96. No identificaron hallazgos de seguridad durante el tratamiento a largo plazo con adalimumab 40 mg semanal durante 96 semanas. (15)

Apoyandose en los resultados de estos estudios la EMA aprobó adalimumab para el tratamiento de la hidradenitis supurativa moderada-grave en adolescentes a partir de 12 años de edad y adultos que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de la HS, siendo el primer medicamento biológico autorizado.

Infliximab: fue el primer fármaco biológico evaluado en ensayos clínicos en fase II en los que los resultados en cuanto al control de la inflamación en HS fueron prometedores (9)

El primer estudio clínico que evaluó formalmente infliximab para el tratamiento de HS moderada-grave fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Tuvieron una fase de tratamiento de 8 semanas con infliximab o placebo y una segunda fase en la que los pacientes que tomaron placebo se pasaron a tomar infliximab. La eficacia del tratamiento primario se basó en el índice de severidad de la HS.

En este estudio hubo más pacientes en el grupo de infliximab que en el del placebo que mostraron una disminución del 50% o más respecto al estado inicial. Observaron una mejoría estadísticamente significativa desde el inicio a la semana 8 en la puntuación del DLQI. Los pacientes en el grupo placebo tratados con infliximab después de la semana 8 respondieron de manera similar al grupo infliximab original.

Por lo tanto el infliximab fue bien tolerado, demostró mejoras en la intensidad y gravedad del dolor y en la calidad de vida. (38)

Uno de los estudios realizado por *Paradela S., Rodríguez-Lojo R y Fernández-Torres R* evaluó la respuesta a largo plazo de los pacientes tratados con infliximab. Realizaron un estudio prospectivo a largo plazo en 10 pacientes con HS refractario moderado-grave y se revisaron informes anteriores sobre el tratamiento con infliximab para HS. La falta de respuesta se observó en el 20% y la recaída en el 50% de los pacientes tras 37 semanas. La revisión previa de 61 informes de casos publicados mostró que la falta de respuesta se asoció con la cirugía previa, edad temprana en el momento de diagnóstico y el largo tiempo de evolución de la enfermedad.

Infliximab se mostró como una opción eficiente, bien tolerada y segura para los pacientes con evolución a corto plazo, siendo común la recaída tras 8 meses de tratamiento en los pacientes más graves y aquellos tratados con infliximab en monoterapia. (39)

Otro de los estudios prospectivos realizados en relación al tratamiento con infliximab analizó su efectividad en pacientes que recayeron de la enfermedad después de la cirugía. Engloba a 10 pacientes tratados durante un año con HS moderada-grave. La media del DLQI inicial fue de 20/30. Al año, el número de sitios involucrados ($p<0.001$) y erupciones ($p<0.05$) había disminuido significativamente con el infliximab, al igual que la gravedad de la HS. La calidad de vida mejoró de forma clara y rápida para todos los pacientes, con DLQI promedio de 6/30. El tratamiento con infliximab tras la cirugía demostró ser eficaz y mejorar el nivel de vida de los pacientes de forma clara y rápida. (40)

Los estudios encontrados muestran que la terapia con infliximab es una opción eficiente, y bien tolerada y segura en pacientes con HS moderada-grave. Demostró una mejoría en la intensidad y control del dolor de las lesiones y en la gravedad de la enfermedad.

A pesar de estos resultados tan positivos, sería necesario la realización de más ensayos clínicos para aclarar totalmente la efectividad y seguridad del fármaco.

(Nivel de evidencia Ib/IIa)

Ustekinumab: la inhibición de la IL12/IL23 producida por ustekinumab, hace que ustekinumab resulte eficaz en el tratamiento de la HS, sin embargo, únicamente se han publicado algunas series de casos, es necesaria la realización de ensayos clínicos bien diseñados para poder confirmar los resultados obtenidos en dichas series.

En la bibliografía referente a este fármaco existen pequeñas series de casos. Recientemente publicado un estudio por *Blok JL, Li K y Brodmerkel C* para tratar de evaluar la eficacia de ustekinumab. Se incluyeron 17 pacientes tratados con 45 o 90 mg de ustekinumab en las semanas 0, 4, 16 y 28. De los doce pacientes que completaron el estudio, el 82% logró una moderada mejoría en la puntuación de Sartorius en la semana 40 y la HiSCR fue alcanzada por el 47%. (41)

Se requieren ensayos clínicos con ustekinumab ya que podría ser una nueva alternativa terapéutica en pacientes que fallan a los fármacos anti TNF alfa o no responden de la forma adecuada.

(Nivel de evidencia IV).

Etanercept: los resultados obtenidos en los diferentes trabajos son contradictorios.

Un estudio con 20 pacientes en el que recibieron una pauta de 50 mg dos veces por semana, durante 24 semanas. Finalizaron el estudio 14 pacientes. Los resultados no mostraron una mejoría en la calidad de vida de los pacientes medida a través de DLQI ni tampoco hubo reacciones adversas graves. Fue bien tolerado pero ineficaz. (42)

En otro estudio prospectivo abierto de fase II, se administraron 50 mg una vez a la semana durante 12 semanas en 10 pacientes, seguidos hasta la semana 24. Evaluaron la actividad de la enfermedad y la puntuación Sartorius. Observaron que seis pacientes en la semana 12 y siete en la semana 24 alcanzaron el HiSCR (reducción $\geq 50\%$ en el número de lesiones inflamatorias). Todos los pacientes experimentaron una disminución del dolor local en las lesiones tras la semana 4 y hubo drenaje de pus de las áreas afectadas en ocho pacientes dentro

de las 4-8 semanas posteriores al final de la administración de etanercept. En definitiva el tratamiento fue bien tolerado y eficaz.

Ambos estudios tienen la limitación de llevarlos a cabo con un número bajo de pacientes, lo que limita los resultados.

Viendo los resultados totalmente opuestos en la bibliografía, se puede decir que etanercept es una terapia segura en el tratamiento de la hidradenitis supurativa, pero se requieren más ensayos clínicos para dilucidar de manera clara la efectividad del tratamiento. (43)

Table 5.

Monoclonal antibodies reported in HS including drugs under investigation.

Monoclonal antibody	Mechanism(s) of action		Quality of evidence ¹⁵
	Therapeutic target	Proposed mechanism in HS	
Adalimumab	TNF- α	Reduction in TNF- α associated inflammation as well as keratinocyte-mediated feed-forward mechanisms.	A
Etanercept	TNF- α		B
Infliximab	TNF- α		B
Ustekinumab	IL-12 /IL-23 p40 subunit		

4.2. Resultados del uso de adalimumab en pacientes tratados

Una vez revisada la eficacia de los distintos fármacos biológicos y puesto que adalimumab es el único con indicación aprobada, se ha realizado un análisis de los resultados de eficacia y seguridad así como del efecto en la calidad de vida de los pacientes tratados en el Hospital Infanta Cristina desde 2017 hasta marzo 2019 que llevarán ≥ 3 meses de tratamiento. Para evaluar la eficacia del tratamiento se realizó una revisión de las historias clínicas y para la evaluación de la calidad de vida, se realizó el cuestionario DLQI a todas las pacientes previa explicación del objetivo del estudio y tras la obtención del consentimiento informado.

Se han tratado 7 pacientes con adalimumab desde 2017, a dos de ellos se les retiró el tratamiento por intolerancia. El 100% de los pacientes tratados fueron mujeres con una edad media de 39.2 años (20-53 años). En el estudio de los historiales clínicos del 80% de los pacientes observamos que el diagnóstico de la enfermedad se produjo entre la segunda y tercera década de vida.

El 80% de los pacientes (dosis de 40 mg/sem) reciben en la actualidad una dosis de adalimumab de 80 mg en pluma precargada/2 semanas, el 40% comenzaron con 40 mg y tuvieron que aumentar la dosis por falta de eficacia.

En cuanto a los tratamientos previos recibidos, todas ellas habían sido tratadas con varios ciclos de antibióticos y tratamiento quirúrgico. Una de las pacientes había recibido tratamiento previo con otro antiTNF α infliximab como uso fuera de indicación resultando ineficaz. Tres de las cinco pacientes (60%) presentaban una enfermedad grave (Hurley III) al inicio de tratamiento con adalimumab.

En cuanto al DLQI medido en el estado basal, el 80% presentaban una afectación muy importante en su calidad de vida (puntuación DLQI entre 11-20). Únicamente una paciente refirió mantener igual calidad de vida antes y después del inicio aunque en la historia clínica

queda reflejada una enorme mejoría en cuanto al grado de actividad con respecto al estado inicial antes del inicio del tratamiento. Se comenta el caso con su médico responsable que revisa de nuevo el historial y concluye que estos resultados pueden estar influenciados por la presencia de otras comorbilidades y la larga evolución de la HS que presenta la paciente. Por tanto el 80% refirieron una mejoría significativa de la calidad de vida con el tratamiento. Hubo una mejora en el 100% de los pacientes con Hurley II y en el 67% de los pacientes con Hurley III.

	Edad	Sexo	Pauta	Duración	Hurley inicial	Ciclos antibióticos previos	Cirugía previa	Mejoría (reducción en el nº de lesiones y no aparición de nuevas)	DLQI basal	DLQI post tratamiento
Paciente 1	35	F	80mg/2se m	12 meses	Hurley III	Si	Si	Si	16	7
Paciente 2	45	F	80mg/2se m	14 meses	Hurley II	Si	Si	Si	14	4
Paciente 3	53	F	80mg/2se m	14 meses	Hurley III	Si.	Si	No	0	1
Paciente 4	43	F	80mg/2se m	3 meses	Hurley II	Si	Si	Si	22	2
Paciente 5	20	F	40mg/sem	3 meses	Hurley III	Si	Si	Si	16	9

Interpretación de la puntuación del DLQI:

PUNTUACIÓN	EFEECTO
0-1	Sin efecto alguno en la vida del paciente
2-5	Leve efecto en la vida del paciente
6-10	Efecto moderado en la vida del paciente
11-20	Efecto muy importante en la vida del paciente
21-30	Efecto extremadamente importante en la vida del paciente

5. DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos obtenidos en la revisión se estima que la prevalencia y la proporción de mujeres con la enfermedad es 3 veces superior a la de los hombres. En nuestro estudio el 100% fueron mujeres lo que puede explicarse por el bajo número de pacientes tratados.

En cuanto al diagnóstico, la edad media de las pacientes tratadas fue de 39,2 años lo que coincide con los trabajos indicados anteriormente, que afirman que la media de edad en el diagnóstico de la enfermedad se encuentra entre la segunda y tercera década de vida.

En relación a las líneas de tratamiento recibidas previamente, todas las pacientes tratadas habían recibido otros tratamientos tanto tópicos como sistémicos así como tratamiento quirúrgico. Tal y como se recoge en las guías de tratamiento y en las revisiones recogidas en el trabajo, estos tratamientos son los de elección en estadios leves-moderados, a pesar de que el grado de la evidencia que existe es bajo.

Las pautas posológicas recibidas coinciden con las indicadas en ficha técnica:

De 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas.

En pacientes con una respuesta inadecuada a adalimumab 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas

El 100% de las pacientes recibían la posología de mantenimiento de 80mg/2 semanas. Esta posología se mostró como la más eficaz en los estudios PIONEER en los que había un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta HiSCR en las semanas 24 (57,1% vs 51,4%) y 36 (55,7% vs 40%) con 40 mg semanales que a los que se les administraban 40 mg en semanas alternas.

En cuanto al grado de actividad de las pacientes al inicio del tratamiento, el 60% presentaban un estadio severo (Hurley III). Podemos observar que las dos pacientes con Hurley II sufren una disminución considerable del DLQI (10 puntos la paciente 2 y 20 la paciente 4), siendo menor esta caída en las pacientes con Hurley III (9 puntos la paciente 1 y 7 puntos la paciente 5). Por lo tanto podríamos tener una mayor eficacia en el tratamiento en las pacientes con Hurley II que con Hurley III.

En cuanto a la mejoría en la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario DLQI, señalar que el 80% de los pacientes tratadas refirió una importante mejoría. Cada vez son más los estudios que evalúan la calidad de vida de los pacientes dado el importante impacto en la misma que produce esta patología.

La limitación principal del análisis radica en el escaso número de pacientes que hace que no podamos generalizar los resultados obtenidos.

6. CONCLUSIONES

Tras llevar a cabo la revisión de tratamientos sobre la hidradenitis supurativa pueden extraerse varias conclusiones:

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica, su patogénesis parece estar relacionada con la oclusión folicular, y está pendiente dilucidar el rol de la microbiota para aclarar el papel de los antibióticos. Los avances en el conocimiento de su patogénesis nos permitirían definir de forma más selectiva las estrategias terapéuticas a utilizar para alcanzar un mayor nivel de eficacia.

En cuanto al tratamiento actual, se está produciendo un importante desarrollo en la investigación de diferentes tratamientos biológicos que actúan bloqueando dianas terapéuticas que contribuyen a reducir la inflamación, tal es el caso de adalimumab, único fármaco biológico autorizado para el tratamiento de la HS, que ha demostrado eficacia. Sería importante llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados con otros fármacos biológicos, que nos permitan ampliar el arsenal terapéutico para el manejo de la HS. Dado el fuerte impacto de esta patología en la calidad de vida, es importante incluir este aspecto como variable a estudiar en los ensayos clínicos además de las variables de eficacia.

En cuanto a los resultados del tratamiento en los pacientes tratados con adalimumab en el Hospital Infanta Cristina, adalimumab ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento de la HS, ya que el 80% de los pacientes tuvo una mejoría significativa en la reducción de las lesiones sin presentar efectos secundarios importantes. Además un elevado porcentaje de paciente presentó una mejoría significativa en la calidad de vida tras el inicio del tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dermatologia.cat | Hidradenitis suppurativa [Internet]. Disponible en: <http://dermatologia.cat/es/informacion-para-pacientes/informacion-enfermedades/hidradenitis-suppurativa/>
2. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *J Clin Aesthetic Dermatol.* octubre de 2018;11(10):17-23.
3. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2016;232(6):687-91.
4. Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, Monfrecola G. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment [Internet]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2017 Disponible en: <https://www.dovepress.com/hidradenitis-suppurativa-from-pathogenesis-to-diagnosis-and-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
5. Resumen-Ejecutivo-HerculeS.pdf [Internet]. Disponible en: <https://asendhi.org/wp-content/uploads/2017/06/Resumen-Ejecutivo-HerculeS.pdf>
6. Jemec GBE, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1 de junio de 1996;34(6):994-9.
7. Hidradenitis suppurativa: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=hidradenitis%20suppurativa&source=search_result&selectedTitle=3~60&usage_type=default&display_rank=3
8. Patil S, Apurwa A, Nadkarni N, Agarwal S, Chaudhari P, Gautam M. Hidradenitis suppurativa: Inside and out. *Indian J Dermatol.* 3 de enero de 2018;63(2):91.

9. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis supurativa. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de septiembre de 2016;107:32-42.
10. Areosa LA, Llatas FP, Prieto JMR. Formación dermatológica en hidradenitis supurativa o acné inversa. *Enferm Dermatológica*. 2017;11(31 (Mayo-Agosto)):11-21.
11. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. abril de 2017;176(4):993-1000.
12. Hidradenitis suppurativa: Treatment - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-treatment?search=hidradenitis%20suppurativa&source=search_result&selectedTitle=2~60&usage_type=default&display_rank=2
13. Zee HH van der, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):735-9.
14. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
15. amgevita-epar-product-information_es.pdf [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_es.pdf
16. FT_108494005.pdf [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494005/FT_108494005.pdf
17. Clemmensen OJ. Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8.
18. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36-40.
19. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 24 Patients. *Dermatology*. 2011;222(4):342-6.
20. García-Valdés L. Hidrosadenitis supurativa. Parte II. Tratamiento en medidas generales, médico y quirúrgico. 2018;7.
21. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2019;10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399757/>
22. Jemec GBE, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1 de diciembre de 1998;39(6):971-4.

23. Gener G, Canoui-Poittrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination Therapy with Clindamycin and Rifampicin for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 116 Consecutive Patients. *Dermatology*. 2009;219(2):148-54.
24. Zee HH van der, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2009;219(2):143-7.
25. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):977-8.
26. Albrecht J, Baine PA, Ladizinski B, Jemec GB, Bigby M. Long-term clinical safety of clindamycin and rifampicin combination for the treatment of hidradenitis suppurativa. A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):749-55.
27. Blok JL, Hattem S van, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):243-52.
28. Acitretin: Monotherapy or Combined Therapy for Hidradenitis Suppurativa? - Marcus G. Tan, Neil H. Shear, Scott Walsh, Raed Alhusayen, 2017 [Internet].. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1203475416659858>
29. Khandalavala BN, Do MV. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Aesthetic Dermatol*. junio de 2016;9(6):44-50.
30. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride: *Journal of Dermatological Treatment*: Vol 16, No 2 [Internet]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546630510031403>
31. Clark AK, Quinonez RL, Saric S, Sivamani RK. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. *Dermatol Online J*. 2017;23(10):7.
32. (PDF) Efficacy of Rifampin-Moxifloxacin-Metronidazole Combination Therapy in Hidradenitis Suppurativa [Internet]. ResearchGate. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/49637776_Efficacy_of_Rifampin-Moxifloxacin-Metronidazole_Combination_Therapy_in_Hidradenitis_Suppurativa
33. Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1 de septiembre de 1984;11(3):500-2.
34. Boer J, Gemert MJP van. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1 de enero de 1999;40(1):73-6.
35. Anonymous. First medicine recommended for approval hidradenitis suppurativa [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-recommended-approval-hidradenitis-suppurativa>
38. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial - *Journal of the American*

Academy of Dermatology [Internet]. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(09\)00782-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(09)00782-8/fulltext)

39. Paradela S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 1 de agosto de 2012;23(4):278-83.
40. Lesage C, Adnot-Desanlis L, Perceau G, Bonnet M, Palot J-P, Bernard P, et al. Efficacy and tolerance of prolonged infliximab treatment of moderate-to-severe forms of hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol*. 1 de septiembre de 2012;22(5):640-4.
41. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):839-46.
42. Ingram JR, Woo P-N, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015; (10). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010081.pub2/full>
43. Giamarellos - Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):567-72.