

TRABAJOS DE REVISIÓN

Otra mirada hacia la hidradenitis supurativa: cuando las terapias de tercera línea se convierten en la primera indicación

Another look towards hidradenitis suppurativa: when third line therapies become the first choice

Alberto Lavieri¹, Ariel Sehtman², Claudio Greco¹, Agustina Acevedo³

RESUMEN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica, inflamatoria y recurrente que se manifiesta preponderantemente en la piel pero es considerada por algunos autores como una enfermedad sistémica debido a sus manifestaciones extracutáneas. Los avances actuales en la comprensión de su fisiopatogenia la ubican dentro del grupo de las enfermedades autoinflamatorias.

La HS es una de las enfermedades dermatológicas que más afectan a la calidad de vida del paciente. Es muy debilitante, tanto física como psíquicamente y puede llevar al aislamiento social y a la depresión. Existen múltiples opciones terapéuticas basadas en las posibles

causas implicadas en su fisiopatogenia con resultados diversos y no siempre satisfactorios.

Se comenzaron a utilizar terapias biológicas con un blanco terapéutico (anti factor de necrosis tumoral- α , anti-TNF- α) común a otras enfermedades en las que se han demostrado la eficacia del adalimumab y del infliximab. De esta forma, las terapias consideradas hasta hace poco como de tercera línea empiezan a posicionarse como la primera opción terapéutica.

Palabras clave: hidradenitis supurativa, terapias biológicas, adalimumab, infliximab.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (2): 96-108

ABSTRACT

Suppurativa (HS) is a chronic inflammatory recurrent disease, manifested predominantly in skin but considered by some authors as systemic because of its extracutaneous manifestations. Current advances in understanding the pathogenesis place it within the group classified as autoinflammatory diseases.

HS is one of the skin diseases that most affect the quality of life of patients. It is very debilitating both physically and psychically and can lead to social isolation and depression.

There are multiple therapeutic options based on the possible causes invol-

ved in its pathogenesis with different and not always satisfactory results.

The use of biological therapies with a common therapeutic target (anti-TNF- α) has demonstrated the therapeutic efficacy of adalimumab and infliximab. Thus, therapies considered until recently as third level begin to position itself as the first choice of treatment.

Key words: hidradenitis suppurativa, biological therapies, adalimumab, infliximab.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (2): 96-108

¹ Médico Dermatólogo, Hospital General de Agudos "Dr. I. Pirovano", CABA, Argentina

² Médico de planta. División Dermatología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

³ Concurrente de 4° año de la Carrera de Especialista de Dermatología, Hospital General de Agudos "Dr. I. Pirovano", CABA, Argentina

Contacto del autor: Alberto José Lavieri

E-mail: alavi010@hotmail.com

Fecha trabajo recibido: 21/05/16

Fecha trabajo aceptado: 06/06/16

Conflicto de interés: el autor es *Medical Advisor* en hidradenitis supurativa de Laboratorios Abbvie. Esta publicación no tuvo ningún tipo de financiamiento económico.

INTRODUCCIÓN

La hidradenitis o hidrosadenitis supurativa (HS), también conocida pero mal denominada como "acné inversa" o "golondrino", es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, que suele presentarse después de la pubertad en zonas cutáneas con gran densidad de glándulas apócrinas (las axilas y las ingles y también en las regiones perianal, perineal y sub-mamaria)¹⁻¹⁹.

Su prevalencia a nivel mundial varía de 0,3 a 4,1% y suponemos que es del 1% en Argentina, con un predominio del género femenino (3:1). Una incidencia creciente se observa en pacientes obesos y tabaquistas^{2,6,18,19}.

Se desconoce su etiología, aunque existen numerosos estudios que intentan explicar los mecanismos fisiopatológicos causantes de esta entidad. Por un lado, se sospecha la existencia de un componente genético con probable influencia hormonal. Por otro, se considera una alteración primaria del epitelio del folículo terminal, con la oclusión del mismo en el territorio donde predominan las glándulas apócrinas y, secundario a esto, se agregaría la colonización bacteriana^{1,136}.

Hoy se la considera como una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo en la que subyace un desequilibrio del sistema inmune en un individuo predispuesto genéticamente y sobre quien interactúan determinados factores exógenos desencadenantes o agravantes que modifican su curso^{2,6,12}. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se refuerza con la ecografía cutánea, que como primer dato puede mostrar la dilatación folicular secundaria a la oclusión folicular^{2,136}.

Sin embargo, la falta de respuesta a las terapéuticas tradicionales y lo tardío (hasta 7 años) en llegar a su diagnóstico, convierten a la HS en una de las enfermedades con más impacto en la calidad de vida, aún mayor a la padecida por los pacientes con psoriasis.

Qué sabemos en la actualidad: blanco terapéutico común con otras enfermedades inflamatorias

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente y debilitante. Es una enfermedad cutánea por sus manifestaciones clínicas determinantes, aunque algunos autores ya la consideran una enfermedad sistémica por la frecuencia de expresiones extracutáneas asociadas como espondiloartropatía, enfermedad de Crohn, pioderma gangrenoso, paquioniquia congénita, síndrome KID (queratitis, ictiosis, sordera por sus siglas en inglés), SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis por sus siglas en inglés), enfermedad de Dowling Degos, síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa por

sus siglas en inglés), enfermedad de Adamantiades, enfermedad de Beçhet, síndrome metabólico, obesidad y tabaquismo^{1,135}.

La primera descripción de la enfermedad data de una comunicación de Velpeau en 1839. El nombre hidradenitis supurativa fue acuñado en 1854 por el cirujano francés Verneuil, que relacionó la enfermedad con una alteración de las glándulas sudoríparas¹³⁷.

El nombre de esta patología deriva del griego *hidros*, que significa sudor, y *adenas*, glándula. Años más tarde, Plewig y Steger la refirieron como acné inversa por la presencia de hiperqueratosis infundibular a nivel del folículo terminal, asemejándola a la observada en la unidad pilosebácea en el acné vulgar³.

Sus diversas hipótesis fisiopatológicas han hecho (y hacen) que la HS sea tratada en forma empírica con variadas terapéuticas tópicas (exfoliantes, antibióticos y antiinflamatorios), sistémicas (antibióticos como monodrogas o combinados, retinoides, antiinflamatorios, inmunosupresores, hormonas), quirúrgicas (convencionales y/o láser) o una combinación de algunas de ellas. Las terapias coadyuvantes como vendajes y la contención psicosocial también son prescriptas⁶.

Los estudios fisiopatológicos actuales y la disponibilidad de marcadores inflamatorios comienzan a dilucidar nuevas alternativas terapéuticas, que si bien ya existían en el campo del conocido *off label* (no habitual o no oficial), hoy comienzan a ser refrendadas con los estudios basados en la evidencia.

Los biológicos anti-TNF- α han demostrado eficacia en el tratamiento de la HS, lo que denota que esta patología tendría vías fisiopatogénicas comunes con otras tales como psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal⁷.

Es nuestra opinión que en la actualidad muchos grupos de estudio han puesto el foco en esta patología y se abre una esperanza en cuanto a lo que significa mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen y registros, consensos y estudios basados en la evidencia avalan este terreno.

Afecta al inicio el folículo piloso y se manifiesta clínicamente con dolor intenso, se observan lesiones inflamatorias en áreas de mayor concentración distributiva de glándulas apócrinas (sudoríparas), que se corresponden con axilas, regiones inguinofemoral y anogenital y región submamaria en mujeres^{2,8}.

La ausencia de comedones cerrados, la afectación de la porción profunda del folículo pilosebáceo y no de la superficial y la falta de cambios lipídicos o del aumento de la diátesis seboreica ponen de manifiesto que no se trata de una patología emparentada con el acné⁹.

El patrón de actividad y densidad de las glándulas sebáceas en la HS es igual al patrón presente en grupos controles sanos.

Se diagnostica HS ante la inflamación recurrente y dolorosa o supurativa, más de dos a tres veces en el lapso de seis meses, localizada en las regiones inversas del cuerpo, las cuales se presentan con nódulos, tractos fistulosos y cicatrices. La existencia de antecedentes familiares de HS y la ausencia de microbiota o presencia habitual de la misma pueden ser indicativas de esta enfermedad^{2,10}.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con infección estafilocócica (lesiones aleatorias y más pustulosas), enfermedad de Crohn cutánea (asociada a la localización intestinal), abscesos (lesiones únicas) y neoplasias cutáneas¹⁻¹⁰.

Se utilizan diferentes *scores* (de Hurley, de Sartorius, entre otros) que permiten clasificarla según la severidad y hacer mediciones objetivas de la evolución clínica y respuesta terapéutica.

En 1989, Hurley propuso una clasificación de gravedad (Tabla 1), en tres fases o etapas¹¹.

| Fases de gravedad | |
|-------------------|---|
| Fase I: | Formación de abscesos, únicos o múltiples, sin fístulas, ni cicatrices |
| Fase II: | Abscesos recurrentes con formación de tractos fistulosos y cicatrices, lesiones únicas o múltiples, muy separadas |
| Fase III: | Múltiples tractos fistulosos difusos interconectados y abscesos en toda la zona |

TABLA 1: Clasificación de gravedad de hidradenitis supurativa de Hurley¹¹.

Estas se presentan asociadas al 68%, 28% y 4% de los pacientes con HS respectivamente¹². La clasificación es útil para determinar la gravedad de las lesiones, sobre la base de la presencia de cicatrices y tractos fistulosos, y no es adecuada para el seguimiento de la eficacia de las terapéuticas aplicadas.

Sartorius describió una puntuación más detallada y dinámica de la severidad de la HS, que posteriormente fue modificada^{13,14}. Se realiza un conteo de nódulos y fístulas en forma individual y facilita la medición en forma dinámica de la gravedad clínica; sus limitaciones se manifiestan cuando las lesiones confluyen (Tabla 2).

| Región anatómica afectada (tres puntos por cada región) |
|---|
| Axila |
| Ingle |
| Genitales |
| Glúteos |
| Inframamaria izquierda/derecha |
| Otras |
| Número y puntuación por lesiones |
| 4 puntos por cada fistula |
| 2 puntos por cada absceso o nódulo |
| 1 punto por cada cicatriz |
| 1 punto por otras lesiones |
| Mayor distancia entre dos lesiones relevantes |
| 8 puntos: > 10 cm |
| 4 puntos: < 10 cm |
| 2 puntos: < 5 cm |
| Las lesiones ¿están separadas por piel normal? |
| 0 puntos: sí |
| 6 puntos: no |

TABLA 2: Clasificación de severidad de hidradenitis supurativa (puntuación de Sartorius)¹³⁻¹⁴.

El método de evaluación global realizado por el médico, conocido como *physician global assessment* (PGA), es la guía más utilizada para medir la mejoría del paciente y evaluar la respuesta a los tratamientos instaurados (Tabla 3)¹⁵.

| Puntuación | Clasificación | Descripción |
|------------|---------------|---|
| 0 | Limpio | 0 abscesos, 0 fistulas drenantes, 0 nódulos |
| 1 | Mínimo | 0 abscesos, 0 fistulas drenantes, 0 nódulos inflamatorios y presencia de nódulos no inflamatorios |
| 2 | Leve | A. 0 abscesos, 0 fistulas drenantes y hasta 5 nódulos inflamatorios B. Único absceso o fistula drenante, sin nódulos inflamatorios |
| 3 | Moderado | A. 0 abscesos, 0 fistulas drenantes y más de 5 nódulos inflamatorios B. Único absceso o fistula drenante, con presencia de nódulos inflamatorios C. 2-5 abscesos o fistulas drenantes, con o sin nódulos inflamatorios hasta 10 |
| 4 | Severo | 2-5 abscesos y fistulas drenantes con o sin nódulos inflamatorios mayores a 10 |
| 5 | Muy Severo | Más de 5 abscesos o fistulas drenantes |

TABLA 3: Evaluación global del médico o *physician global assessment* (PGA)¹⁵

Por último, Kerdel creó una puntuación de gravedad específica de la HS: el índice de severidad de la hidradenitis supurativa (HSSI) en el que sumó parámetros estáticos (porcentaje de compromiso corporal y número de sitios afectados) y dinámicos (número de lesiones activas, dolor y cambios de vendajes); este índice se ha utilizado en dos publicaciones que estudian la eficacia clínica del infliximab (Tabla 4)¹⁶⁻¹⁷.

| Puntuación | N° sitios afectados | Superficie corporal | Número de lesiones | Drenaje (cambios de apósitos) | Dolor |
|------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0-1 |
| 1 | 1 | 1% | 1-2 | | |
| 2 | 2 | 2-3% | 3 | 1 | 2-4 |
| 3 | 3 | 4-5% | 4 | >1 | 5-7 |
| 4 | >4 | > 5% | >5 | | 8-10 |

*La puntuación varía entre 0-19, leve (hasta 7), moderada (8-12), severa (más de 13).

TABLA 4: Índice de severidad de hidradenitis supurativa (HSSI por sus siglas en inglés) de Kerdel¹⁶⁻¹⁷.

Es la enfermedad de la piel con mayor impacto negativo sobre los índices de calidad de vida: los pacientes suelen expresar depresión y estigmatización, en formas clínicas severas puede impedir el desempeño cotidiano de actividades y producir un gran porcentaje de ausentismo laboral²⁰. El dolor, descrito de muchas maneras (quemazón, punzadas, etc.), es un síntoma muy referido, con un rango general de 4, en una escala de 0-10²¹.

La depresión está presente en casi el 40% de los afectados, valor estadístico superior al estimado en pacientes que padecen psoriasis; lo mismo ocurre con la estigmatización, que confirma el gran impacto emocional que tiene la HS en los pacientes, por lo cual promueve el aislamiento²².

Las regiones inguinofemoral y anogenital son las más afectadas; la enfermedad produce una alteración en la apariencia y se percibe olor (descrito por los pacientes). Esto lleva a un deterioro significativamente mayor en lo concerniente a la salud sexual en comparación con otras enfermedades inflamatorias²³.

La HS se asocia a una variedad de enfermedades concomitantes, entre las que se describen el síndrome de oclusión folicular, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome metabólico. Los trastornos reumatológicos se asocian también a la HS, ya sea, espondi-

loartritis (con mayor frecuencia), sacroileítis unilateral, artritis axial, artritis periférica, además de la dactilitis, el compromiso de la pared torácica, la entesopatías y el síndrome SAPHO. Estos hallazgos casi siempre aparecen después de las manifestaciones de la HS, con marcadores inflamatorios elevados y en ausencia de HLA-B27 (al contrario de lo que ocurre en la psoriasis)²⁴. Las características radiológicas incluyen erosiones, osteoporosis, sacroileitis y sindesmofitos. Existe un acuerdo general que el control clínico de la HS mejora los síntomas reumatológicos²⁵.

Las complicaciones más frecuentes son la obstrucción linfática y linfedema, con la subsiguiente elefantiasis escrotal²⁶. Los carcinomas de células escamosas, aunque en casos raros, están descritos en procesos evolutivos de 10-30 años²⁷.

Se describe una nueva forma denominada HS *fulminans*, muy poco frecuente y severa en su presentación clínica cutánea (estadio III de Hurley). Las manifestaciones extracutáneas incluyen artritis seronegativa, queratitis, acné severo y malestar general asociado a reagudizaciones (fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso)²⁸. Aparece en hombres en la segunda década de la vida, etnia afrocaribeña, presentación típica y atípica (cabeza, cuello, dorso inferior y pectoral superior), linfedema genital, fistula anal. El índice de masa corporal es normal²⁹. Se la ubica dentro del subgrupo fenotípico folicular³⁰. Responde sólo a terapia con biológicos³¹.

Etiopatogenia de la hidradenitis supurativa

La patogenia de la HS se presenta compleja y no clarificada en su totalidad. Están implicados factores genéticos (transmisión autosómica dominante), hormonales, comorbilidades (obesidad y hábito de fumar), colonización e infecciones bacterianas, mecanismos autoinflamatorios, alteraciones de inmunidad innata por péptidos antimicrobianos y alteraciones de inmunidad adaptativa¹⁻³⁴.

Se han clasificado tres diferentes fenotipos clínicos: axilar-mamario, folicular y glúteo³³.

Desde un punto de vista genético, se ha estudiado un subgrupo fenotípico definido con HS que presenta mutaciones heterocigotas que se encuentran en los genes que sintetizan la subunidad gamma (complejo endoproteasa intramembranoso compuesto por cuatro proteínas hidrofóbicas) que se presenta raramente en esta población³⁵.

Otro factor a tener en cuenta es el aumento de la expresión de los receptores de acetilcolina alrededor de los infundíbulos foliculares en la epidermis de pacientes con HS⁸.

Si bien también se implicaron factores hormonales

en la patogenia, los estudios realizados no encontraron diferencias en cuanto a la presencia de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo y trastornos menstruales) entre 70 pacientes con HS y 100 pacientes controles³⁶.

Permanece poco clara la relación de las bacterias en la patogenia de la HS, pero se cree que tendrían mayor responsabilidad en el mantenimiento del círculo vicioso inflamatorio de la enfermedad³⁷.

La infección bacteriana como evento secundario probablemente gatille una cascada de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que estimulen a los inflamomas³⁸. Esta estimulación promueve la maduración de potentes citoquinas proinflamatorias (IL1-b) e induce el aporte de una abundante dosis de citoquinas proveniente de la migración de células fagocíticas. Por último, se produce una forma de muerte inflamatoria caracterizada por la producción de pus y cicatrización, que se denomina piroptosis³⁹.

La mayoría de los pacientes con HS presenta flora polimicrobiana⁴⁰. El estafilococo coagulasa negativo está presente en uno de cada cuatro individuos⁴¹. Se aisló *Staphylococcus aureus*, en general asociado a períodos cortos de inflamación y en fumadores. Otras bacterias aisladas fueron de la flora intestinal⁴².

Fisiopatogenia inflamatoria y su correlación con enfermedades autoinflamatorias

Se propone que la HS pertenece al grupo de enfermedades autoinflamatorias, caracterizadas por inflamación episódica recurrente, no infecciosa, en ausencia de autoanticuerpos y antígenos específicos de células T y la presencia de infiltrado polimorfonuclear⁶.

El evento primario es el aumento de la proliferación de los queratinocitos en la vaina radicular externa del folículo piloso con la subsecuente oclusión del mismo y el compromiso de las glándulas sudoríparas apócrinas⁴³.

Luego se produce la rotura del folículo y la eliminación en el tejido conectivo circundante de corneocitos, sebo, bacterias y restos del folículo piloso, que ocasiona el desarrollo de infiltrado inflamatorio³².

Las lesiones muestran en esta etapa oclusión y quistes foliculares, disminución del volumen de las glándulas sebáceas, hiperplasia psoriasiforme, abscesos neutrofilicos con células dendríticas, macrófagos y monocitos, y la presencia de tractos fistulosos con epitelio estratificado⁴⁴.

Se desconoce el mecanismo de oclusión, al igual que en el acné vulgar; se propone una alteración genética de la gamma-secretasa/vía de señalización NOTCH, una proteína transmembrana con funciones en el desarrollo de diferentes tejidos y alteración de la inmunidad innata³⁴⁻³⁵ (Gráfico 1).

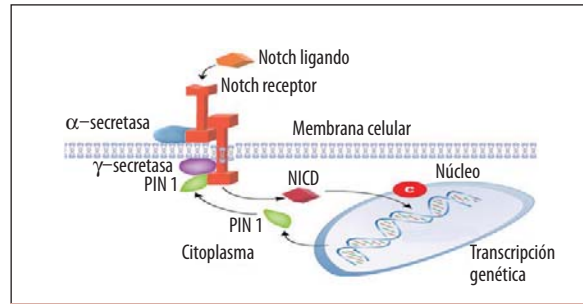


GRÁFICO 1: Vía de señalización NOTCH/gamma-secretasa³⁴⁻³⁵.

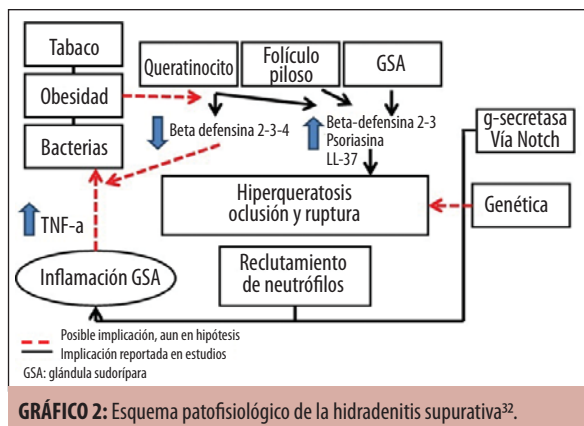
Las alteraciones del sistema inmune innato serían responsables de la oclusión folicular y del proceso inflamatorio.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra los microorganismos; los péptidos antimicrobianos (AMP por sus siglas en inglés) tienen funciones antibacterianas y antiinflamatorias y promueven la proliferación y diferenciación de los queratinocitos⁴⁵. Los AMP (beta defensina, ribonucleasa 7 y psoriasina) se expresan en células epiteliales como los queratinocitos, o en apéndices epiteliales como las glándulas sudoríparas ecrrinas (dermicidina) y en leucocitos circulantes contienen o secretan péptido neutrofílico humano alfa defensina y catelicidina humana (LL37)⁴⁶.

Se estudiaron marcadores de inmunidad innata por inmunohistoquímica en biopsias de piel normal y de nódulos inflamatorios de sujetos con HS. El resultado fue que en los sujetos con HS se observó supresión de TLR (*toll like receptor*) 2, 3, 4, 7 y 9, IL-6, TGF-β, α-MSH, β-defensina 2 y 4 (esto es contradictorio con otros estudios) y de IGF-1, tanto en piel inflamada como no comprometida, en comparación con controles sanos⁴³. En otros trabajos, se observaron aumentos de IL1-b, TNF-α e IL-10 en piel lesional y perilesional que, en comparación con sujetos controles sanos y con piel con lesiones de psoriasis, sugieren mayor inflamación en HS y avalan el uso terapéutico de los anti TNF⁴⁷.

No está claro si los AMP sobreexpresados son un evento primario o secundario a la infección bacteriana^{45,46}. La epidermis de los sujetos con HS muestra hiperplasia que se asocia con el aumento de secreción de LL37 que es responsable de la hiperproliferación epitelial. La sobreexpresión de psoriasina observada en los sujetos con HS está vinculada a la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, que conlleva a la hiperqueratinización folicular y la subsiguiente oclusión del mismo. La psoriasina estimula la transcripción de α-defensina y TNF-α. La sobreexpresión de IL-8 en la piel de sujetos con HS promueve la quimiotaxis

de neutrófilos, linfocitos T, mastocitos, activación de NF-κB en neutrófilos y macrófagos y también estimula la producción de LL37³² (Gráfico 2).



El aumento de la expresión en la piel de sujetos con HS de AMP determina que raramente estos sujetos sufran infecciones dermatológicas.

En el infiltrado inflamatorio inicial también los TLR2 están altamente expresados en los macrófagos y células dendríticas; activados por la presencia de productos microbianos, serían el gatillo en el proceso de cronificación de la inflamación.⁴⁸

En casos de evolución prolongada y severa, se observa la formación de granulomas, células B y plasmocitos en disposición de pseudofolículos, abscesos y fístulas rodeados por tejido inflamatorio crónico (histiocitos y células gigantes), tejido de granulación, ocasionalmente reacción de cuerpo extraño y fibrosis.⁴⁴

Las citoquinas proinflamatorias IL-12 e IL-23 están sobreexpresadas en los macrófagos de la dermis papilar y reticular en sujetos con HS. Actuarían como mediadores en la destrucción tisular autoinmune, en especial la IL-23 que estimulan a las células Th (*helper*) y a producir IL-17. Concomitantemente, la IL-20 y la IL-22 están disminuidas⁴⁹.

La fragilidad y la rotura de los tractos fistulosos se fundamentan en la ausencia de citoqueratina 17 en la piel lesionada y se observa la unión sebo-folicular vacía de material PAS positivo⁵⁰.

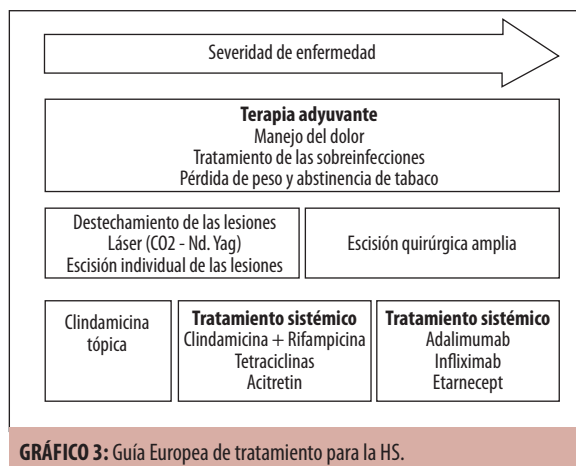
Tratamiento

Se recomienda tratar a los pacientes con HS en base al impacto psicosocial y la gravedad de la enfermedad según el grado de severidad de Hurley.

Las lesiones locales recurrentes pueden ser tratadas quirúrgicamente, mientras que el tratamiento médico ya sea como monoterapia (antibióticos o inmunosu-

presores) o en combinación con cirugía es más apropiado para lesiones diseminadas⁵¹⁻⁵³.

Un grupo de expertos desarrolló la Guía Europea S1 de tratamiento para la HS en el año 2015⁵¹ (Gráfico 3).



Terapias adyuvantes

La supuración de las lesiones puede ocurrir aún con tratamientos adecuados; esto provoca malestar psicosocial y físico (maceración y olor) y repercute de manera negativa en la calidad de vida, por lo cual se suelen indicar vendajes absorbentes y secativos^{2,23}.

No existe evidencia que los lavados asépticos desempeñen un papel importante y no existen estudios o ensayos que avalen la eficacia de las terapias anteriormente mencionadas^{51,53}.

La HS conlleva erupciones dolorosas que provocan un alto grado de morbilidad, por lo cual se utilizan fármacos con efectos analgésicos y antipiréticos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que en dosis más altas pueden tener mayor efecto antiinflamatorio. Bloquean a la ciclooxigenasa, lo que conduce a una reducción de las prostaglandinas, del dolor y de la inflamación, pero no existe evidencia clínica que su uso sea beneficioso en la HS².

Los opiáceos reducen la intensidad de señales que llegan al cerebro mediante la unión a receptores opioides que se encuentran en el SNC y periférico; esto disminuye la percepción y reacción al dolor y aumenta la tolerancia al mismo. Se suelen utilizar como analgésicos y se incluyen a la hidrocodona, oxicodona, morfina y codeína. No presentan evidencia clínica para el tratamiento del dolor agudo en la HS y su uso debe reservarse sólo para casos resistentes a otras terapias y por tiempo limitado, ya que producen tolerancia y dependencia^{21,51-53}.

Los estudios descriptivos han demostrado una correlación significativa entre la gravedad de la HS con la

obesidad y el hábito de fumar, por lo cual se recomienda disminuir de peso y la abstinencia de tabaco^{18,19,51-53}.

Se sugieren medidas de apoyo psicosocial, que tienen en cuenta la pésima calidad de vida de los pacientes, caracterizada por la depresión y el aislamiento^{22,51-53}.

Destechamiento de lesiones

Es una técnica quirúrgica eficaz y rápida indicada en estadios Hurley I-II^{51,53,54}. Se preserva tejido sano circundante y las lesiones dolorosas se convierten en cicatrices aceptables cerradas por segunda intención. Se utiliza un equipo electroquirúrgico (Erbotom®) que funciona a 35W, con accionamiento manual. Presenta una tasa de recidiva del 17% después de una media de 4,6 meses. Como posibles complicaciones se destacan la hemorragia postoperatoria y las infecciones⁵¹⁻⁵⁵.

Terapia láser

Dióxido de carbono (CO₂): tiene por objeto la vaporización radical de todos los nódulos, abscesos y fístulas, sin afectar tejidos saludables, entre las lesiones patológicas^{51,53,56,57}. Se utilizó por primera vez en 1987⁵⁸. Sherman lo empleó en 11 pacientes con lesiones genitales⁵⁹ y recientemente se aplicó en 61 pacientes con HS donde se demostró su efectividad⁵⁷. En la mayoría de los trabajos se realizó curación por segunda intención, con bajas tasas de recidivas (2/185⁵⁷, 2/9⁶⁰, 2/24⁶¹, 1/7⁵⁶ y 4/34⁶² pacientes respectivamente en cinco estudios). Las complicaciones mencionadas (infección secundaria, y tiempo de curación y cicatrización excesivas) no son de gravedad⁵⁶.

Nd-YAG: se propuso esta terapéutica basada en la teoría que la HS se iniciaría en el folículo piloso. Se publicó un trabajo con 22 pacientes tratados con este láser durante tres y cuatro meses, quienes presentaron una modificación en la gravedad de la HS del 65,3% y 72,7% respectivamente, en comparación con los tratados con placebo, cuyo valor fue del 7,5% y 22,9%, con una mantención de unos 2 meses. Se necesitan más trabajos para determinar si esta terapia puede establecerse como un estándar en el tratamiento de la HS^{51,53,63,64}.

Cirugía convencional

Es difícil comparar las modalidades quirúrgicas para la HS debido a la compleja naturaleza de la enfermedad, las numerosas complicaciones y los resultados variables descriptos en la literatura.

Escisión o curetaje de lesiones individuales: los grados I-II son los más susceptibles de beneficiarse con este tratamiento^{51,53,65}. La tasa de recidiva de la escisión parcial es relativamente alta en comparación con la escisión radical y reconstrucciones complejas⁶⁶.

Escisión total de las lesiones: la mayoría de los cirujanos recomienda la extirpación completa de la glándula apócrina con el folículo piloso y área de piel afectada^{51,53,67}. Se toma como requisito la eliminación extensa de la piel afectada más la aplicación de diversos métodos reconstructivos que varían según los expertos⁶⁸.

La escisión completa es el tratamiento de elección para la HS y el método de reconstrucción no tiene implicancia sobre la recurrencia, y debe elegirse de acuerdo al tamaño y la región^{51,53,66}.

Escisión sin reconstrucción (cierre por segunda intención): se ha practicado durante décadas y se realiza en la actualidad^{51,53,69,70}. Si se compara la curación por segunda intención con el injerto de piel, la preferencia de los pacientes fue para el primer método⁷¹. El principal inconveniente de los pacientes es el tiempo prolongado en lograr la curación.

Escisión con cierre primario: se realiza en defectos poco extensos y en ciertas áreas anatómicas que lo permiten. Un estudio destaca un 66% de mejoras en 92 cirugías en 57 pacientes⁷².

Reconstrucción con injerto de piel, inmediato o retardado (10-14 días): es un método ampliamente aceptado^{51,53}. La mayoría de las descripciones no separa las modalidades y presenta buenos resultados: trataron 138 pacientes a quienes les realizaron 367 operaciones y tuvieron una recurrencia del 33%⁷³⁻⁷⁴.

Reconstrucción con injerto de piel y presión negativa (terapia VAC): la escisión quirúrgica amplia con injerto en complemento con aplicación de presión negativa de cicatrización de heridas se traduce en mejores resultados (11 pacientes, 24 operaciones, 79,1% mejoras)^{75,76}.

Reconstrucción con colgajoplastia: el uso de colgajos miocutáneos para la reconstrucción es una opción para la enfermedad recurrente^{51,53}. Las correcciones de los defectos con colgajos fasciocutáneos y musculocutáneos pueden llevarse a cabo con una tasa de recurrencia aceptable, por lo tanto se recomienda como una alternativa razonable^{77,78}.

Terapias tópicas

Los exfoliantes o *peelings* con resorcinol al 15% son las únicas terapias de este tipo descriptas para estadios I-II de Hurley. Se sustenta en su acción queratolítica, antipruriginosa y antiséptica, pero pueden producir irritación local^{51,53,79,80}.

El uso de adapalene o ácido azelaico puede ser beneficioso, pero se considera una terapia experimental en HS^{51,53}.

La clindamicina 0,1% es el único antibiótico tópico

que se ha estudiado e indicado en los estadios de Hurley I-II se une a la subunidad ribosomal 50S bacteriano donde interrumpe la transpeptidación y posteriormente la síntesis de proteínas^{51,53}. Suele utilizarse por 2-3 meses y tiene una tasa de mejoría significativamente mayor que el placebo. Su única complicación es el escozor de la piel y puede presentar cepas bacterianas resistentes⁸¹.

Antibióticos sistémicos

Están indicados cuando se presentan lesiones extendidas o en casos graves^{51,53,82}.

Las tetraciclinas se unen a la subunidad 30S ribosomal de manera reversible y previenen la unión de los amino acil ARNt y consecuentemente la traducción. No debe administrarse en embarazadas, ni a menores de 9 años (decoloración dentaria), se debe advertir a los pacientes por la fotosensibilidad y regular la dosis en insuficiencia renal. Se suele indicar 500 mg de tetraciclina por un lapso de cuatro meses, con tasas de reducción de lesiones del 30% según la PGA (*physician global assistance*)⁸³.

La combinación clindamicina-rifampicina, con dosis de 300 mg/día y 600 mg/día respectivamente, se han utilizado en diversos estudios, por un lapso de 10 semanas, como corte en pacientes respondedores. La rifampicina inhibe la actividad del ARN polimerasa bacteriana dependiente del ADN. Se suele indicar en cualquier fase inflamatoria de la HS. Las tasas de respuesta varían según la serie de casos estudiados; se describen reducciones medias de hasta el 50% en la puntuación Sartorius, descenso en el rango del dolor y disminución en la supuración de las lesiones. Como efecto adverso se describen las alteraciones gastrointestinales^{51,53,84-86}.

Otra combinación utilizada es la rifampicina-moxifloxacina-metronidazol. Se ha evaluado como eficaz en un estudio de 28 pacientes con HS estadios de Hurley II-III. A las 12 semanas obtuvieron una respuesta parcial en 16 pacientes. Los efectos adversos fueron los trastornos gastrointestinales (64%) y la candidiasis vulvovaginal (35%). Se debe considerar la posibilidad de rotura de los tendones con el uso de moxifloxacina⁸⁷.

El empleo de esta variada gama de antibióticos tópicos y sistémicos ha sido sugerido en muchos informes de casos pero ninguno ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con HS.

Retinoides

La isotretinoína en la HS se indicaría para evitar la oclusión ductal dada por la hipercornificación en la unión pilosebácea^{51,53,88}. Su efecto antiinflamatorio modifica la quimiotaxis de los monocitos y ejerce en forma secundaria un efecto anticornificación⁸⁹. Se sue-

le emplear en estadios tempranos de HS, aunque la literatura describe resultados decepcionantes y no se recomienda su uso^{51,53,88-95}.

La eficacia del acitretin se explica por su influencia en el ciclo de cornificación, que normaliza la diferenciación celular y adelgaza la capa córnea por reducción de la proliferación de los queratinocitos^{51,53}. Inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares, de mediadores proinflamatorios y de la IL-6⁹⁶. Se indica en los estadios I-II y en fases crónicas de HS, con abscesos recurrentes, con fístulas o cicatrices. Se suelen usar dosis de 0,25-1mg/kg/día durante 3-12 meses, con tasas de respuesta variables (40-60%)^{51,53,97,98}. Cabe destacar que este fármaco es teratogénico y tiene implicancias a nivel hepático y en alteraciones del perfil lipídico. Entre otros efectos adversos se describen alopecia, disminución de la visión nocturna, cefaleas, artralgias, depresión, pérdida de concentración y zumbido en los oídos⁸⁸⁻¹⁰⁴.

Otras terapias

La triamcinolona intralesional (5-10 mg/ml) se ha sugerido por su rápido efecto antiinflamatorio en casos agudos y para tratar los nódulos recalcitrantes o los tractos fistulosos^{51,53}. Se utiliza en combinación con otras terapias sistémicas y se han descrito casos efectivos con respuesta positiva a las 48-72 h. Su administración está contraindicada ante la sospecha de infección bacteriana, y como efectos indeseables se describen la atrofia, los cambios pigmentarios y las telangiectasias en los sitios de aplicación¹⁰⁵.

Los corticoides sistémicos tienen efecto antiinflamatorio (inhibición de las prostaglandinas, leucotrienos y en la producción de TNF- α e interleuquinas, IFN- γ y GSF), inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor y con innumerables efectos adversos que llevan a reevaluar su potencial uso en los pacientes con HS. Existen datos limitados sobre los beneficios en esto y se asocian más con disminución de la inflamación aguda que con remisiones parciales sostenidas^{51,53,106-108}.

La dapsona es una sulfona con propiedades antibacterianas (inhibición de la síntesis de ácido dihidrofólico) y antiinflamatorias (inhibición de la señal quimioatrayente, que reprime el reclutamiento de neutrófilos y la producción de especies reactivas del oxígeno), por lo que se ha establecido su eficacia en dermatosis con infiltración neutrofílica o por depósitos de inmunocomplejos¹⁰⁹. Se indica en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, con HS grado I-II de Hurley, 25-200 mg/día por 3 meses^{51,53,109-111}. Las mejorías clínicas se observan en el 38% de los casos y las recaídas son de hasta el 8%. Entre sus complicaciones se destacan: hemólisis,

anemia hemolítica, metahemoglobinemia, agranulocitosis y neuropatías periféricas dosis dependiente¹⁰⁹⁻¹¹¹.

La ciclosporina A es un inhibidor de la calcineurina con actividad inmunosupresora potente sobre los linfocitos T, suprime la inducción y proliferación de células T efectoras e inhibe la producción de citoquinas (TNF- α e IL-2)^{51,53,112-114}. Los efectos beneficiosos se informaron en casos limitados, por lo que se la reserva para aquellas situaciones donde las terapias de primera, segunda y tercera línea han fracasado¹¹³. La dosis es de 2-6 mg/kg/día por un tiempo variable (6 semanas-7 meses), y sus principales efectos indeseables son la nefrotoxicidad, hipertensión y el cáncer de piel no melanoma¹¹⁴.

Los antiandrógenos como el acetato de ciproterona y los estrógenos mejoran la HS, mientras que los progestágenos la inducen o empeoran. Se indican en mujeres con anomalías menstruales, signos de hiperandrogenismo y niveles altos de DHEA o androstenediona. Se describen respuestas favorables en varios casos, pero no existen estudios basados en la evidencia^{51,53,115-117}.

La alteración en la inmunidad innata de la piel lesionada fue parcialmente restaurada en 14/22 pacientes en estadios I-II luego de 3 meses con gluconato de cinc 90 mg/día, por lo cual se recomienda como terapia de mantenimiento^{51,53,118}.

La aplicación de gammaglobulina intramuscular disminuye las reacciones inflamatorias mediadas por anticuerpos. En una publicación se describió una mejora del 50-70% en 4/5 pacientes, sin embargo al no haber otros estudios no se recomienda su uso^{51,53,119,120}.

La colchicina inhibe la polimerización de los microtúbulos, la expresión de citoquinas, neutrófilos y moléculas de adhesión y disminuye la degranulación, quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos. Su eficacia es escasa en HS y no tendría indicación en esta entidad^{51,53,121-125}.

Terapias biológicas

Las drogas llamadas biológicas han irrumpido en el escenario del arsenal terapéutico y sin duda han sido responsables de un cambio de mirada y consecuente interpretación de una cantidad de patologías, sean tumorales, mediadas inmunológicamente y las autoinflamatorias, por su efectividad demostrada en estos cuadros. Hoy forman parte de nuestra prescripción y están acomodándose en las diferentes líneas de indicaciones de estas patologías^{2,7,15-17,51,53,126-135}.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, compuesto por una IgG1 con especificidad para TNF- α soluble y transmem-

brana. Se aplica por vía subcutánea en las siguientes dosis: semana 0 = 160 mg/dosis (dosis única SC); semana 2 = 80 mg/dosis (dosis única SC) y a partir de semana 4 = 40 mg/semanales. El adalimumab es una indicación de primera línea en Hidradenitis Supurativa. Los estudios pivotaes de adalimumab demostraron que es una terapéutica con alta eficacia y con los mismos estándares de seguridad hasta ahora conocidos. El adalimumab es la única terapia aprobada por ANMAT (Disposición 9542/15, 12/Nov/15), EMA y FDA para Hidradenitis Supurativa activa moderada o grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica^{2,7,15,51,53,126-129}.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (secuencias ratón/humano), compuesto por una IgG1 con especificidad para TNF- α tanto soluble (neutraliza su actividad proinflamatoria) como de transmembrana (conduce a la eliminación de células afectadas, debido a la activación y/o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y también por inducción de apoptosis). Su dosis es de 5 mg/kg por vía endovenosa, en infusión lenta durante 2 horas, con la siguiente periodicidad: semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas^{2,7,16,17,51,53,126-129}.

Antes de indicar una terapia biológica, se debe realizar una revisión del paciente para determinar posibles contraindicaciones, como infecciones agudas (en especial tuberculosis), seropositividad para HIV, VHB o VHC, insuficiencia cardíaca NYHA III-IV, enfermedades desmielinizantes, neoplasias malignas (excepto carcinoma basocelular) y linfoproliferativas. Los principales efectos indeseables son las infecciones de vía área superior o urinaria, bronquitis y reacciones locales en el sitio de aplicación^{2,7,15-17,51,53,126-135}.

En el caso de mujeres en edad fértil, se indica anticoncepción hasta 5 meses después de la última dosis del biológico prescrito; en el caso de embarazo se debe interrumpir el tratamiento y no deberían esperarse daños en el feto o fetotoxicidad (droga B según la Food and Drug Administration) y se contraindica su uso en mujeres lactantes por posible transmisión a leche materna^{2,7,15-17,51,53,126-135}.

Otro inhibidor del TNF- α es el etanercept, una proteína recombinante de fusión, que interfiere con el TNF- α soluble. Los estudios marcan una tasa de respuesta moderada^{2,7,15-17,51,53,126-134}.

El ustekinumab es otro producto biológico anti IL-12/IL-23, con tasas de respuesta acumulada del 33% en pacientes con HS moderada a severa, con recaídas en el 66%^{2,7,15-17,51,53,126-129,135}.

CONCLUSIONES

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que cambia el escenario clínico de un momento a otro en forma impredecible.

Una vez diagnosticada la HS, podemos dejar que ella se ubique adelante y que determine nuestros movimientos que están representados por la terapia indicada, o adelantarnos, para evitar un mal mayor.

La HS es un blanco móvil y por esto debemos ser proactivos en nuestras indicaciones terapéuticas. No será bueno para el paciente esperar a tener deformidades o cicatrices para indicarle una terapia que se halla a la cola en el listado de prescripciones.

Existen metas que debemos ponernos como profesionales de la salud y una de ellas es mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos planteos podemos transformarlos en evidencias a través de diferentes *scores* utilizados para clasificar y hacer seguimiento evolutivo de HS, como DLQI, HSSI, Sartorius y Hurley.

También podremos hacer seguimiento evolutivo de la respuesta terapéutica con la medición de marcadores de laboratorio que tengan relación directa con la evolución clínica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (PCR y TNF).

Los nuevos estudios sobre HS fortalecen estos conceptos y conducen a considerar a los tratamientos biológicos que hoy son de tercera línea como una primera opción para esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin. Dermatol.* 2014; 32: 397-408.
- Achenbach RE, Greco C. Hidradenitis suppurativa. *Rev. Argent. Dermatol.* 2013; 94: 6-10.
- Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). En: Marks R, Plewig G, editores. *Acne and related disorders*. London: Martin Dunitz; 1989: 345-357.
- Allevato M, Golondrino. *Act. Terap. Dermatol.* 2007; 30: 338-343.
- Kaminsky A. Síndrome de oclusión de los folículos terminales (Acné inversa). *Act. Terap. Dermatol.* 2007; 30: 78-90.
- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 539-561.
- Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm. Venereol.* 2009; 89: 595-600.
- Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE, Emtestam L et ál. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 455-472.
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 985-998.
- Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010; 2: 9-16.
- Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. En: *Dermatologic surgery*. Roenigk RK, Roenigk HH (Eds), Dekker, New York 1989: 729-739.
- Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C et ál. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61: 51-57.
- Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161: 831-839.
- Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 211-213.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U et ál. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 846-855.
- Kerdel F. Infliximab en hidradenitis suppurativa. *Act. Terap. Dermatol.* 2008; 31: 265-267.
- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V et ál. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 205-217.
- Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C et ál. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 596-601.
- Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, et ál. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 97-103.
- Onderdijk AJ, der van Zee HH, Esmann S, Lophaven S et ál. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 473-478.
- Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin. J. Pain.* 2010; 26: 435-444.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 264-268.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 706-708.
- Jansen I, Altmeyer P, Piewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15: 532-540.
- Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Kurzen H et ál. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa (ICD-10 L73.2). *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2012; 10(S5): S1-S31.
- Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2009; 219: 22-24.
- Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lasalle E et ál. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2010; 220: 147-153.
- Alzaga Fernandez AG, Demirci H, Darnley-Fisch DA, Steen DW. Interstitial keratitis secondary to severe hidradenitis suppurativa: a case report and literature review. *Cornea.* 2010; 29:1189-1191.
- Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, et ál. Gamma-secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133:601-607.
- Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C et ál. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133:1506-1511.
- Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28:572-579.
- Emelianov VU, Bechara FG, Glaser R, Langan EA et ál. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br. J. Dermatol.* 2012;166: 1023-1034.

33. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J. Med. Genet.* 1985; 22: 367-373.
34. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D et ál. Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 2459-2461.
35. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D et ál. Gamma-secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 601-607.
36. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br. J. Dermatol.* 1988; 119: 345-350.
37. Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1996; 193: 203-206.
38. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdich D, et ál. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2002; 169: 3883-3891.
39. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E et ál. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J. Immunol.* 2011; 186: 1228-1239.
40. Highet AS, Warren RE, Weekes AJ. Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. *Arch. Dermatol.* 1988; 124: 1047-1051.
41. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbone dioxide laser surgery. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140: 90-95.
42. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A et ál. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 879-883.
43. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, et ál. Hidradenitis suppurativa. The role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch. Dermatol.* 2012; 148: 182-186.
44. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC et ál. Hidradenitis suppurativa/acné inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 367-371.
45. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2002; 169: 3883-3891.
46. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV et ál. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66: 966-974.
47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M et ál. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 51-56.
48. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR et ál. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 691-697.
49. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE et ál. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: 790-798.
50. Kurokawa I, Nishijima S, Kusumoto K, Kenzaki H et ál. Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J. Int. Med. Res.* 2002; 30: 131-136.
51. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE et ál. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015, 29, 619-644.
52. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC et ál. Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 703-715.
53. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC et ál. Actualización en hidradenitis suppurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 716-724.
54. Van Hattem S, Spoo JR, Horvath B, Jonkman MF et ál. Surgical treatment of sinuses by deroofting in hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2012; 38: 494-497.
55. Van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 475-480.
56. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 465-469.
57. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol. Surg.* 2010; 36: 208-213.
58. Dalrymple JC, Monaghan JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 420.
59. Sherman AI, Reid R. CO₂ laser for suppurative hidradenitis of the vulva. *J. Reprod. Med.* 1991; 36: 113-117.
60. Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ et ál. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 1309-1314.
61. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO₂ laser stripping-secondary intention technique. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131: 551-556.
62. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 280-285.
63. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D et ál. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymiumdoped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol. Surg.* 2009; 35: 1188-1198.
64. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J et ál. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 637-645.
65. Aksakal AB, Adisen E. Hidradenitis suppurativa: importance of early treatment; efficient treatment with electrosurgery. *Dermatol. Surg.* 2008; 34: 228-231.
66. Mandall A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surgeon.* 2005; 3: 23-26.
67. Shaughnessy DM, Greminger RR, Margolis IB, Davis WC et ál. Hidradenitis suppurativa. A plea for early operative treatment. *JAMA.* 1972; 222: 320-321.
68. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2000; 26: 638-643.
69. Ariyan S, Krizek TJ. Hidradenitis suppurativa of the groin, treated by excision and spontaneous healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 1976; 58: 44-47.
70. Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 863-866.
71. Morgan WP, Harding KG, Hughes LE. A comparison of skin grafting and healing by granulation, following axillary excision for hidradenitis suppurativa. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1983; 65: 235-236.
72. Van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012; 26: 898-902.
73. Conway H, Stark RB, Climo S, Weeter JC et ál. The surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1952; 95: 455-464.

74. Bohn J, Svensson H. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 2001; 35: 305–309.
75. Chen E, Friedman HI. Management of regional hidradenitis suppurativa with vacuum-assisted closure and split thickness skin grafts. *Ann. Plast. Surg.* 2011; 67: 397–401.
76. Calibre C, Bouhanna A, Salmin JP, Bodin F et ál. Axillary hidradenitis suppurativa: A single-stage surgical treatment. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2013; 58:670–675.
77. Gorkisch K, Boese-Landgraf J, Vaubel E. Hidradenitis suppurativa treatment with myocutaneous island flap or the traditional method. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1984; 16: 135–138.
78. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012; 12: 9.
79. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35: 36–40.
80. Cassano N, Alessandrini G, Mastrolonardo M, Vena GA et ál. Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999; 13: 14–23.
81. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int. J. Dermatol.* 1983; 22: 325–328.
82. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 971–974.
83. <http://reference.medscape.com/drug/tetracycline-342550> Acceso el 16 de abril de 2016.
84. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O et ál. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology.* 2009; 219: 148–154.
85. Mendonça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 977–978.
86. Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec JB et ál. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2009; 219: 143–147.
87. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H et ál. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011; 222: 49–58.
88. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1:162–169.
89. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C et ál. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volumen are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 1017–1022.
90. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F et ál. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology.* 2009; 218: 134–135.
91. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 73–76.
92. Brown CF, Gallup DG, Brown VM. Hidradenitis suppurativa of the anogenital region: response to isotretinoin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 12–15.
93. Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 11: 500–502.
94. Jones DH, Cunliffe WJ, King K. Hidradenitis suppurativa-lack of success with 13-cis-retinoic acid. *Br. J. Dermatol.* 1982; 107: 252.
95. Norris JF, Cunliffe WJ. Failure of treatment of familial widespread hidradenitis suppurativa with isotretinoin. *Clin. Exp. Dermatol.* 1986; 11: 579–583.
96. Pastuszka M, Kaszuba A. Acitretin in psoriasis treatment – recommended treatment regimens. *Postep. Dermatol. Alergol.* 2012; 29: 94–103.
97. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br. J. Dermatol.* 2011; 164:170–175.
98. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin in hidradenitis suppurativa treatment – own experiences. *Przegl. Dermatol.* 2012; 99: 356–357.
99. Chow ET, Mortimer PS. Successful treatment of hidradenitis suppurativa and retroauricular acne with etretinate. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126: 415.
100. Hogan DJ, Light MJ. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with acitretin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19: 355–356.
101. Scheman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. *Cutis.* 2002; 69: 287–288.
102. Stewart W. Etretinate in other diseases of keratinization. En: *Medicines Publishing Foundation Symposium Series* (Anonymous). Oxford, 1984:51–55.
103. Vahlquist A, Griffiths W. Retinoid therapy in hidradenitis suppurativa – a report of a case. *Retinoids Today Tom.* 1990; 18: 28–30.
104. Nibaek A, Jemec GBE. Immunosuppressive Therapy in Hidradenitis Suppurativa. En: Jemec GBE, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006: 136–140.
105. Danto JL. Preliminary studies of the effect of hydrocortisone on hidradenitis suppurativa. *J. Invest. Dermatol.* 1958; 31: 299–300.
106. Camisa C, Sexton C, Friedman C. Treatment of hidradenitis suppurativa with combination hypothalamic-pituitary-ovarian and adrenal suppression. A case report. *J. Reprod. Med.* 1989; 34: 543–546.
107. Norris JFB, Cunliffe WJ. Hidradenitis suppurativa and response to oral steroids. *Br. J. Dermatol.* 1987; 117: 96.
108. Fearfield LA, Staughton RC. Severe vulval apocrine acne successfully treated with prednisolone and isotretinoin. *Clin. Exp. Dermatol.* 1999; 24: 189–192.
109. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, et ál. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology.* 2011; 222: 342–346.
110. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J. Dermatolog. Treat.* 2006; 17: 211–213.
111. Hofer T, Itin PH. Acne inversa: a dapsone-sensitive dermatosis. *Hautarzt.* 2001; 52: 989–992.
112. Gupta AK, Ellis CN, Nickloff BJ, Goldfarb MT et ál. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch. Dermatol.* 1990; 126: 339–350.
113. Rose RF, Goodfield MJ, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31: 154–155.
114. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J. R. Soc. Med.* 1995; 88: 289P–290P.
115. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJG. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115: 269–274.
116. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ.* 1989; 298: 28–29.
117. Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115: 263–268.
118. Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25: 1146–1152.

119. Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenoor N et ál. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Neurol. Sci.* 2003; 24: S217–S221.
120. Goo B, Chung HJ, Chung WG, Chung KY. Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin: a retrospective review of 63 cases. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 563–568.
121. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006; 73: 672–678.
122. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A et ál. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006; 440: 237–241.
123. Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL et ál. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 40: 605–608.
124. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21: 503–508.
125. Van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011; 223: 169–173.
126. Sehtman A, Rocha C, Zuñiga P, Donatti L et ál. Terapia biológica en dermatología (2da. parte). *Act. Terap. Dermatol.* 2013; 36: 6-21.
127. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm. Venereol.* 2009; 89: 595–600.
128. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol. Clin.* 2010; 28: 511–524.
129. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J. Dermatolog. Treat.* 2004; 15: 280–294.
130. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 726–729.
131. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H et ál. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 567–572.
132. Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J et ál. A prospective clinical trial of openlabel etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 565–573.
133. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannidos D. Etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 2009; 89: 82–83.
134. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 501–504.
135. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 911–914.
136. Wortsman X, Jemec G. Advances in psoriasis and inflammatory skin diseases. 2010; 1: 9-15.
137. Velpeau A. Aissele. En: Bechet Jeune Z: *Dictionnaire de médecine, en Repertoire Générale des Sciences Medicales sous le Rapport Theorique et Pratique.* 1839.