

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CON  
INFLIXIMAB, CANAKINUMAB Y USTEKINUMAB EN EL  
TRATAMIENTO SISTÉMICO DE HIDRADENITIS  
SUPURATIVA**

**AUTORA**

**MARÍA FERNANDA MEJÍA MARÍN**

**TUTOR**

**Dr. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SAN JOSE, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2020**

## Tabla de contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	13
Planteamiento del Problema .....	13
Objetivos .....	16
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos .....	16
Justificación.....	17
Antecedentes .....	19
Antecedentes Históricos .....	19
Antecedentes Internacionales .....	20
Antecedentes Nacionales .....	25
Proyecciones.....	26
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	27
Generalidades del sistema tegumentario .....	27
Capas de la piel.....	29
Epidermis. ....	29
Dermis.....	36
Hipodermis.....	36
Folículos pilosos .....	37
Glándulas exocrinas.....	39
Glándulas sebáceas típicas. ....	40
Folículos sebáceos. ....	41
Glándulas Sudoríparas Apocrinas.....	41
Glándulas Sudoríparas Ecrinas. ....	42
Hidradenitis Supurativa.....	44

Historia .....	44
Etiopatogenia .....	45
Factores predisponentes de la HS .....	48
Factores genéticos.....	48
Factores Hormonales. ....	48
Interleuquina 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ). ....	49
Factor de necrosis tumoral $\alpha$ . ....	50
Infecciones Bacterianas. ....	53
Factores desencadenantes de la HS .....	59
Obesidad y sobrepeso. ....	59
Tabaco.....	60
Ropa ajustada. ....	61
Fármacos.....	61
Epidemiología.....	62
Fisiopatología .....	65
Clínica y Morbilidad del paciente con HS.....	67
Manifestaciones Clínicas .....	68
Diagnóstico.....	72
Ultrasonografía. ....	74
Diagnóstico diferencial.....	75
Diagnóstico anatomopatológico. ....	76
Modelos de clasificación clínica en la HS.....	78
<i>Puntuación de Sartorius (Hidradenitis suppurativa score o Sartorius score).</i> ....	81
<i>Evaluación global efectuada por el facultativo (Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment).</i> .....	84

<i>Respuesta clínica en Hidradenitis Supurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response).</i>	85
.....	85
Tratamiento de la Hidradenitis Supurativa.....	86
Tratamiento tópico.....	87
<i>Exfoliantes</i> .....	87
<i>Antibióticos</i> .....	87
Tratamiento Sistémico.....	88
<i>Antibióticos</i> .....	88
<i>Retinoides</i> .....	89
<i>Inmunosupresores y antiinflamatorios</i> .....	89
<i>Tratamiento hormonal</i> .....	90
<i>Otros tratamientos</i> .....	91
Tratamiento quirúrgico.....	92
Cirugía láser.....	95
Agentes Biológicos.....	97
Desarrollo de agentes biológicos.....	98
Agentes Biológicos en Hidradenitis Supurativa.....	101
<i>Canakinumab</i> .....	101
<i>Ustekinumab</i> .....	103
<i>Infliximab</i> .....	106
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	109
Enfoque de la investigación.....	109
Diseño metodológico.....	109
Criterios de inclusión.....	110
Criterios de exclusión.....	110

Categoría de análisis.....	111
Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	113
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>114</b>
Categoría 1. Efectos terapéuticos de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo farmacológico de los pacientes que presentan Hidradenitis Supurativa .....	114
Categoría 2. Eficacia y seguridad de las terapias biológicas con Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo sistémico de la Hidradenitis Supurativa con el fin de determinar la mejor opción terapéutica .....	120
Categoría 3. Ventajas y desventajas que tienen Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab como alternativas terapéuticas para la Hidradenitis Supurativa .....	131
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>136</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>140</b>

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Capas de la epidermis.....	33
Tabla 2. Microorganismos encontrados en lesiones de HS, según estudio a 22 pacientes. ....	55
Tabla 3. Frecuencia de especies de bacterias encontradas en 117 aislamientos de muestras con lesiones profundas de HS. ....	56
Tabla 4. Otros factores predisponentes de la HS. ....	59
Tabla 5. Patologías y comorbilidades asociadas a la HS. ....	63
Tabla 6. Algoritmo para la ayuda del diagnóstico de la HS.....	77
Tabla 7. Preguntas que se deben hacer al paciente para facilitar el diagnóstico de HS. ....	78
Tabla 8. Estadificación de Hurley para HS. ....	79
Tabla 9. Clasificación de Sartorius para HS .....	82
Tabla 10. Puntuación de Sartorius modificada por Sartorius.....	83
Tabla 11. Severidad de la enfermedad, clasificación en 6 grados de HS, Physician Global Assessment (PGA). ....	84
Tabla 12. Definición de hidradenitis suppurative clinical response (HiSCR) .....	85
Tabla 13. Niveles de evidencia sobre las diferentes alternativas terapéuticas en la HS. ....	92
Tabla 14. Procedimientos quirúrgicos de la HS. ....	94
Tabla 15. Algoritmo de tratamiento médico para la HS. ....	96
Tabla 16. Reacciones adversas más comunes reportadas para el Ustekinumab. ....	105
Tabla 17. Reacciones adversas más comunes reportadas para el infliximab. ....	107
Tabla 18. Algoritmo de tratamiento médico con uso de agentes biológicos en la HS, en respuesta a HiSCR. ....	108
Tabla 19. Unidades de análisis.....	111
Tabla 20. Reacciones adversas asociadas al uso de Infliximab .....	123
Tabla 21. Ventajas y desventajas de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab.....	135

## Contenido de Figuras

Figura 1. Capas de la piel y sus anexos .....	28
Figura 2. Capas de la epidermis .....	32
Figura 3. Folículo piloso .....	39
Figura 4. Glándulas Sudoríparas .....	43
Figura 5. Frecuencia de las especies bacterianas más comunes encontradas en las muestras microbiológicas tomadas de la ingle, los glúteos y axilas.....	57
Figura 6. Frecuencia de la afectación de lesiones de HS según género. A: hombre, B: mujer. ....	64
Figura 7. Incursión de microorganismos a las lesiones de HS.....	66
Figura 10. Una fístula aislada	71
Figura 11. Secuelas de los comedones.....	71
Figura 12. Lesiones terciarias con cicatrización. ....	72
Figura 13. Apocrinitis, con infiltrado mixto de neutrófilos y linfocitos .....	76
Figura 14. Estadios de Hurley en pacientes con HS en zona axilar. A: Hurley I, B: Hurley II, C: Hurley III.....	80
Figura 15. Estadios de Hurley en pacientes con HS. A: Hurley I, ingle y labios vaginales mayores, B: Hurley II, axila derecha, C: Hurley III, axila izquierda.....	80
Figura 16. Representación esquemática de la obtención de anticuerpos monoclonales mediante la tecnología del hibridoma.....	99
Figura 17. Los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales según su origen. ....	100
Figura 18. Ulceraciones de las axilas derecha (A) e izquierda (B), sin tratamiento con Ustekinumab .....	119
Figura 19. Ulceraciones curadas con formación de contracción en las axilas derecha (A) e izquierda (B) 2 meses después de completar el TOHB y continuando con Ustekinumab 90 mg.....	119

## Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecer a Dios por ser mi motor y darme la posibilidad de realizar este sueño; por darme las capacidades, así como la salud e inteligencia de terminar mi carrera y la tesis; porque sin él, esto ni hubiese sido posible; me dio la perseverancia y las ganas de continuar por más dificultades que se presentaron a lo largo del camino.

Gracias a mis papás, por ser las personas más importantes de mi vida, por darme mis estudios desde muy pequeña y la oportunidad de realizarme como profesional; gracias por todos estos años que me han dado tanto y sobre todo por ayudarme a cumplir este sueño y darme la motivación de continuar, porque sé que son los más orgullosos de este mundo por mí.

A mi mamita, por ser la inspiración de mi tema de tesis, porque se lo duró que ha sido padecer esta enfermedad para ti por más de treinta años, te amo y de verdad gracias por luchar por mí y sacrificar tanto por nuestro bienestar, por más difícil que fuera cada situación tu siempre nos has sacado adelante, sin importar como, te debo este logro y la persona en la que me he convertido, gracias mamá por todos los sacrificios que has tenido que hacer y por el gran amor que nos das a mí, Adry y Ale.

A mi papito, no tengo las palabras justas para expresarte el agradecimiento que tengo papi, gracias por nunca dejarme sola, por tu amor, por sacarnos adelante y por siempre de una u otra manera lograr que yo tuviera todo lo que necesitaba, gracias por darme la oportunidad de estudiar esta carrera, por todos los sacrificios que has hecho por mí y por trabajar siempre tan duro por verme llegar a este día. Te amo.

Gracias a mi tía Ana, por ser toda mi vida como esa segunda mamá que Dios me regaló, por siempre creer en mí y nunca dejarme sola a lo largo de esta carrera, gracias por siempre hacer que aspirara a dar más de mí; porque a ella y a mis padres le debo este logro.

Gracias a mis dos hermanas, Adry y Ale, por ser mis compañeras de vida y por siempre darme la motivación necesaria de seguir adelante y nunca abandonar mis sueños, así como por siempre estar ahí en los mejores y peores momentos de nuestras vidas.

Gracias a mis Tías, Vane y Carol, por siempre estar pendientes de mí, darme motivación, brindarme su ayuda en todo momento y ser parte de todo este recorrido, son muy importantes para mí.

A Nelson, por estar presente a lo largo de mi vida, por todo el amor y cariño que nos ha brindado, por siempre alegrarse de nuestros logros y por siempre estar para nosotras.

A mi novio Keyner, eres de las personas más importantes de mi vida, siempre me inspiras a dar más y nunca rendirme, aún en los peores días que no podía más, siempre estuviste sin dudar, ayudándome en lo que podía, compartimos casi toda la carrera juntos y de verdad te agradezco cada cosa que hiciste por mí, gracias por siempre darme los ánimos y caminar de mi lado por siempre creer que yo podía lograrlo.

A mis amigos, Laura, María Jose y Nachi, por no solo ser mis compañeros de universidad; sino, mis amigos más leales, los cuales de una u otra manera hicieron que este sueño también fuese posible, gracias por esas noches largas de cinética y de trabajos sin descanso, los quiero mucho y gracias por todos estos años.

A mi amigo Josué, por ser de mis primeros amigos de universidad, por acompañarme en este largo proceso y por estar tan involucrado en mi tesis dándome ánimos a seguir adelante, además, por estar presente en muchos de mis momentos difíciles a lo largo de mi carrera y nunca dejarme sola.

A mi amigo Bernal, por siempre estar ahí de una u otra manera con sus ocurrencias y su apoyo y por el montón de tardes de café que pasamos en la U, gracias por hacer de este camino un poco mas llevadero y por darme la oportunidad de tener esta amistad, la cual sabes que aprecio mucho.

A mi amiga Viví y su novio Chris, por estar siempre para mí y para Keyner, gracias por sacarnos de la rutina. Y en especial a Viví, por ser esa amiga que siempre está presente, y que fue de las mejores personas que me dejó la universidad.

Gracias principalmente al Dr. Honorio Pérez, de los profesores más especiales que a uno le pueden tocar en la vida, su manera de enseñar y sus cursos que realmente enseñan para la vida, gracias por ser mi tutor, por todo su tiempo y por apoyarme a lo largo de este proceso, siempre le tendré un gran cariño.

### **Dedicatoria**

Este trabajo de graduación se lo quiero dedicar principalmente a Dios, porque sin Él nada es posible; y a mi tía Ana y mis padres Jesús y Esther. Gracias por todo el apoyo y sacrificio que hicieron a lo largo de estos años de mi carrera con tal de que lograra esta meta, gracias por siempre haber estado ahí y por acompañarme y darme su apoyo, por decirme las palabras correctas cuando no podía más, por siempre enseñarme a no conformarme y siempre aspirar a más, por enseñarme los valores tan preciados como el respeto y la humildad y por jamás dejarme sola, siempre caminar de mi lado. Hoy puedo decir que este logro es gracias a ustedes.

## Resumen

La Hidradenitis Supurativa es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel, en la cual se ve afectado el folículo terminal de las glándulas apocrinas. Sus principales características corresponden a nódulos, fistulas, abscesos, que por lo general son muy dolorosos y pruriginosos y en muchos casos impiden la movilización de la persona que padece la enfermedad, ya que las zonas del cuerpo donde aparecen estas lesiones son las áreas intertriginosas, donde hay mayor cantidad de glándulas apocrinas como la ingle, zona mamaria, zona genito-anal y axilas. Posee un diagnóstico de tipo clínico y se cree que puede estar predispuesta o relacionada con factores desencadenantes como obesidad, factores genéticos, el tabaquismo, inclusive por una alteración del sistema inmune como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa. Puede ser tratada con terapias no farmacológicas, cirugía o terapias farmacológicas que incluyen, antibióticos, inmunosupresores u otras alternativas terapéuticas poco exploradas como los anticuerpos monoclonales.

Por este último motivo, se realiza una revisión bibliográfica tomando en cuenta artículos de los últimos diez años, con el fin de conocer más sobre las terapias alternativas que ofrecen los agentes biológicos. En este caso se realiza un análisis comparativo de eficacia y seguridad entre Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab, con el objetivo de brindar información de la mejor opción terapéutica de agentes biológicos para estos pacientes con HS, con el fin de proporcionar una alternativa para su mejora de calidad de vida.

Según los resultados obtenidos, se concluye que los tres agentes biológicos presentan eficacia y seguridad; sin embargo, la mejor opción terapéutica en pacientes con HS es el Infliximab, ya que cuenta con la mayor evidencia científica que lo respalde. Por otra parte, el Canakinumab y el Ustekinumab, presentan buena respuesta clínica hacia estos pacientes; pero requieren de una mayor cantidad de estudios con más población para garantizar su uso.

## **Abstract**

Hidradenitis suppurativa is a chronic and inflammatory disease of the skin, in which the terminal follicle of the apocrine glands is affected, its main characteristics correspond to nodules, fistulas, abscesses, which are generally very painful and itchy and in many cases prevent the mobilization of the person suffering from the disease, since the areas of the body where these lesions appear are the intertriginous areas, where there are a greater number of apocrine glands such as the groin, mammary area, genito-anal area, armpits. It has a clinical diagnosis and it is believed that it may be predisposed or related to triggering factors such as obesity, genetic factors, smoking, even due to an alteration of the immune system such as interleukins and tumor necrosis factor alpha. It can be treated with non-pharmacological therapies, surgery or pharmacological therapies that include antibiotics, immunosuppressants or other little-explored therapeutic alternatives such as monoclonal antibodies.

It is for this last reason that a bibliographic review is carried out taking into account articles from the last ten years, in order to learn more about the alternative therapies offered by biological agents, in this case, a comparative analysis of efficacy and safety between infliximab, canakinumab and ustekinumab, with the aim of providing information on the best therapeutic option of biological agents for these patients with HS, in order to provide an alternative for their improvement of quality of life.

According to the results obtained, it is concluded that the three biological agents present efficacy and safety, however, the best therapeutic option in patients with HS is infliximab, since it has the most scientific evidence to support it, on the other hand, canakinumab and ustekinumab show a good clinical response to these patients, but require a greater number of studies with a larger population to guarantee their use in these patients.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La Hidradenitis Supurativa se refiere a aquella enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por manifestarse después de la pubertad con lesiones profundas y muy dolorosas para los pacientes que la padecen. Esta definición ha contribuido a que múltiples investigadores dediquen parte de su vida a indagar sobre esta patología, ya que se ha encontrado que se asocia con otras enfermedades de la piel como el acné conglobata, la celulitis disecante del cuero cabelludo o el sinus pilonidal. (Martorell et al. 2015)

Es una enfermedad compleja con un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. A pesar de esto, hay pocas opciones de tratamiento que ofrezcan alivio a largo plazo. La fisiopatología exacta de la HS no está clara, aunque la teoría actual implica obstrucción folicular, ruptura e inflamación posterior que conduce al desarrollo de fístulas y abscesos en la piel intertriginosa. Se cree que el factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$  es el principal impulsor de este proceso inflamatorio; y, de hecho, la concentración de este factor es significativamente mayor en el suero y la piel de pacientes con HS en comparación con voluntarios sanos. La piel con HS lesionada también tiene niveles significativamente más altos de otras citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina (IL)  $-1 \beta$ , IL-10 e IL-17. (Savage, Flood, Porter, Kimball, 2019)

Epidemiológicamente esta enfermedad tiene una distribución mundial, y se ha logrado determinar que afecta principalmente aquellas personas que viven en lugares tropicales y calurosos; sin embargo, también se reportan casos en otras localizaciones del mundo, donde en muchas ocasiones, las condiciones climatológicas son variables. Según estudios realizados se determina que la prevalencia de esta patología en países europeos es del 0,98% mientras que para los habitantes norteamericanos es del 0,13%. (García, Flores, Vega, Arenas. 2017)

En países como Estados Unidos, se determina que la incidencia de la enfermedad es de 6 habitantes por cada 100.000; y se observa que, generalmente, los primeros síntomas suelen iniciarse con la pubertad (segunda década). Sin embargo, estudios recientes han establecido que la mayor tasa de casos de personas que padecen esta patología se da en la tercera y cuarta década de vida y que afecta predominantemente a mujeres en una proporción de 3:1 con respecto a los hombres. (Martínez *et al.* 2017)

Una de las grandes problemáticas en torno a esta enfermedad, sin duda alguna, es su demora en el diagnóstico ya que en un alto porcentaje de casos los pacientes primeramente son diagnosticados con forunculosis o abscesos, lo cual hace que se les administre como tratamientos pautas empíricas de antibióticos, de manera inadecuada, por lo cual estudios recientes recomiendan que antes de realizar estas prácticas a los pacientes se les inspeccione localizaciones típicas de la enfermedad; así como también consultar antecedentes de Hidradenitis Supurativa en las familias. (Martínez *et al.* 2017)

Ahora bien, una vez que se diagnostica la enfermedad, el manejo farmacológico es complejo debido a las características clínicas que posee la patología; por lo cual, se requiere un abordaje multidisciplinar adaptado a cada paciente. Este manejo de la enfermedad se divide en cuatro grupos que abarcan medidas generales, tratamiento farmacológico, medios quirúrgicos y otras pautas. Sin embargo, a pesar de los estudios e intentos por lograr una cura, no se ha encontrado un medicamento o alguna medida capaz de eliminar la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo principal radica en evitar la aparición de nuevas lesiones primarias, disminuir el dolor en los pacientes ya que estos son los principales factores involucrados en el deterioro de su calidad de vida. (García *et al.* 2017)

Es precisamente esta problemática de la falta de un medicamento capaz de curar esta enfermedad, por lo que múltiples investigadores y compañías farmacéuticas alrededor del mundo han vuelto su mirada hacia los agentes biológicos o también llamados anticuerpos monoclonales. De esta forma, gracias a investigaciones y estudios clínicos, hace algunos años se aprobó el Adalimumab para tratar la Hidradenitis Supurativa lo que aumenta el interés por las familias de los agentes biológicos. (Martínez *et al.* 2017)

No obstante, a pesar de que se aprobó este medicamento para la Hidradenitis Supurativa, su manejo sigue siendo sumamente complejo ya que existe evidencia de que no todos los pacientes lo toleran; por lo cual, se han realizado estudios con distintos fármacos biológicos como Canakinumab, Ustekinumab e Infliximab y se ha encontrado evidencia de que podrían ser alternativas biológicas para pacientes con esta enfermedad. Ello resalta la necesidad de realizar más estudios con el objetivo de aumentar las opciones terapéuticas en aquellos pacientes con esta enfermedad. (Solórzano, 2016)

De acuerdo con lo mencionado, se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál terapia biológica entre Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab posee una mayor eficacia y seguridad para el manejo de la Hidradenitis Supurativa?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar la eficacia y seguridad de Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el tratamiento sistémico de la Hidradenitis Supurativa.

### **Objetivos Específicos**

Determinar los efectos terapéuticos de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo farmacológico de los pacientes que presentan Hidradenitis Supurativa.

Comparar la eficacia y seguridad de las terapias biológicas con Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo sistémico de la Hidradenitis Supurativa con el fin de determinar la mejor opción terapéutica.

Caracterizar las ventajas y desventajas que tienen Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab como alternativas terapéuticas para la Hidradenitis Supurativa.

## Justificación

La Hidradenitis Suppurativa (HS), como se ha mencionado anteriormente, es una enfermedad crónica de la piel que se presenta en forma de brotes, con nódulos dolorosos y abscesos recurrentes cuyas principales localizaciones se dan en las regiones perianales, mamarias y glúteas. Debido a esto, algunos pacientes con esta enfermedad tienen secuelas físicas, afectaciones en la imagen y el concepto de sí mismos que provocan limitaciones importantes en las relaciones sociales, sexuales e incluso laborales, abocando a estos pacientes hacia el aislamiento social. Por lo tanto, realizar investigaciones en torno a esta enfermedad se vuelve necesario ya que se ha logrado determinar que aquellos pacientes con HS sufren importantes pérdidas en la calidad de vida, comparables con las sufridas con enfermedades cardíacas, diabetes y cáncer. (Calleja *et al.* 2017)

Por esta razón, un diagnóstico a tiempo de la HS es un elemento fundamental en la rentabilidad social de un nuevo abordaje en esta enfermedad, pues ahorraría visitas médicas innecesarias y conduciría a un mejor tratamiento y control de los pacientes que la padecen. Asimismo, aumentaría el bienestar y empoderamiento de los pacientes diagnosticados con HS, y evitaría pérdidas laborales, que en muchos casos afectan a la población joven y en edades activas laboralmente, ya que en distintas ocasiones la enfermedad imposibilita la movilización. De esta manera, se hace necesario el estudio de las nuevas terapias farmacológicas, como los agentes biológicos inhibidores de TNF- $\alpha$ , para utilizarse luego de un diagnóstico adecuado del paciente y según la fase de la enfermedad. (Calleja *et al.* 2017)

La evidencia inicial para el uso de inhibidores de TNF- $\alpha$  en HS surgió del reconocimiento de que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con estos medicamentos vieron una mejora simultánea en sus síntomas de HS. La terapia anti-TNF- $\alpha$  parece ofrecer reducciones en la mayoría de estas citocinas proinflamatorias, y esta evidencia respalda el uso de productos biológicos dirigidos al TNF- $\alpha$  en el tratamiento de la HS, para abrir nuevas vías terapéuticas que ofrecen una disminución de la morbilidad. (Savage, *et al.* 2019)

Por otra parte, los anti-TNF (factor de necrosis tumoral) fueron objeto inicialmente de varios estudios de casos y algunas series cortas en las que se comunicó una eficacia espectacular del Infliximab, el Etanercept y el Adalimumab en pacientes con enfermedad grave de HS. Sin embargo, hay que realizar más estudios para poner en balance el riesgo-beneficio de estas terapias para cada paciente ya que estos fármacos pueden ser muy útiles, y su eficacia se ha demostrado luego de utilizarse ante los fracasos del tratamiento de base que es la antibioticoterapia; por ende, actualmente los agentes biológicos, en especial los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (tnf- $\alpha$ ), se consideran el segundo paso de tratamiento más efectivo ante HS. (Revuz, 2015)

La asociación con enfermedades autoinmunes y auto inflamatorias, como el Pioderma gangrenoso y la enfermedad de Crohn, junto con los hallazgos obtenidos en ensayos clínicos y de laboratorio, han probado la existencia de un desequilibrio inmunológico en la HS, y por lo tanto, apunta a un mal control de la respuesta inflamatoria en torno a los folículos pilosos de las grandes áreas intertriginosas corporales. Esto representa un gran reto terapéutico y la necesidad de buscar nuevas alternativas como lo son los agentes biológicos. Recientemente el Adalimumab tuvo la aprobación por parte de la Asociación Médica Europea (EMA) como primer tratamiento específico para esta enfermedad, y se atribuye grandes alcances al Infliximab con elevado nivel de evidencia para tratar HS. (Martorell *et al.* 2015)

Con el pasar de los años, los medicamentos biológicos avanzados se han utilizado ampliamente para cambiar el curso de muchas enfermedades autoinmunes crónicas y potencialmente mortales. Cabe resaltar que existe una línea de medicamentos biológicos biosimilares con más de 20 fármacos que desde el 2007 fueron aprobados por la Asociación Médica Europea (EMA), incluido el primer anticuerpo monoclonal biosimilar (mAb) CT-P13 (Infliximab); posteriormente llamado Adalimumab. Este es una gran alternativa farmacológica para el tratamiento de enfermedades auto inmunes, entre ellas la Hidradenitis Supurativa. (Rezk, Pieper. 2017).

## Antecedentes

### Antecedentes Históricos

En 1833, el científico Velpeau describe una clase de enfermedad que presentaba casos de “flemón tuberiforme” en el área de las axilas. Posterior a este descubrimiento, en 1854, Arístides Verneuil, el cual era profesor de cirugía en hospitales de la ciudad de París da a conocer mediante una publicación, una afectación que se daba en las glándulas sudoríparas que describió como una serie de tumores cutáneos que denominó con el nombre de “hidrosadenitis flemonosa”, dándose a conocer la histología de esta enfermedad por primera vez en 1939. (Solórzano, 2016)

En ese año (1939), Brunsting publica su experiencia en la clínica Mayo, en donde describe los aspectos histológicos de esta enfermedad y sugiere que era desencadenada por la obstrucción luminal de las glándulas apocrinas. Tres años después de esta propuesta, Spiller y colaboradores lograron demostrar la asociación de otras enfermedades de la piel con la oclusión folicular. (Charrúa et al. 2006)

Históricamente, a esta enfermedad se le ha conocido como enfermedad de Verneuil, dado que fue este cirujano francés quien relacionó la enfermedad con las glándulas apocrinas y la denominó Hidradenitis Supurativa. Posterior a esto, la patología se atribuyó a una obstrucción del folículo pilosebáceo, por lo cual se le relacionó con otras enfermedades como acné conglobata, celulitis disecante del cuero cabelludo o el quiste pilonidal, formando parte inicialmente de una triada y luego de una tétrada de enfermedades de oclusión folicular. (Solórzano, 2016)

Por otra parte, Lavieri, Sehtman, Greco y Acevedo (2016) mencionan que el nombre de esta patología deriva del griego hidros, que significa sudor, y adenas, significa 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 vulgar. Sus diversas hipótesis fisiopatológicas han hecho que la HS sea tratada en forma empírica con variadas terapéuticas tópicas, sistémicas, quirúrgicas o una combinación de algunas de ellas.

Sin embargo, Lavieri *et al.* (2016) también mencionan que 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 vistas con los estudios basados en la evidencia; tal como los fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  que han demostrado eficacia en el tratamiento de la HS.

### **Antecedentes Internacionales**

Grant, González, Montgomery, Cárdenas y Kerdel (2010) realizaron la investigación denominada *Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial*, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Infliximab (IFX) para el tratamiento de HS moderado a severo. Para este estudio se realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de centro único, de fase II, con una duración de ocho semanas que incluyó una fase de tratamiento doble ciego controlado con placebo o Infliximab, seguido de una fase de tratamiento paralelo cruzado abierto hasta la semana 22 donde los pacientes que tomaron placebo tuvieron la posibilidad de pasar a Infliximab; y una tercera fase de observación que se extendió hasta la semana 52 donde al concluir este periodo, se logró evidenciar y concluir que los pacientes tuvieron una reducción del 50% o más en el índice de severidad de HS utilizando Infliximab en la dosis mencionada.

Lasocki, Sinclair, Foley, y Saunders (2010), en su investigación denominada *Hidradenitis suppurativa responding to treatment with infliximab*, se plantearon como objetivo evaluar la eficacia con respecto al tratamiento biológico con Infliximab en HS. Para esto se realizó un estudio con cuatro pacientes a los cuales se les administró una infusión de  $5\text{mgKg}^{-1}$  de IFX, para un total de 4-6 infusiones durante tres meses. En los cuatro pacientes se notó una gran mejoría tanto del dolor como de las lesiones en la piel. Las infusiones fueron bien toleradas y no se registraron efectos adversos en los primeros dos meses. Cuatro meses después de aplicada la última infusión reaparecieron efectos de la HS como inflamación y dolor; por lo que se llega a la conclusión de que el IFX es una alternativa importante para el tratamiento de HS ya que demostró eficacia y aunque los pacientes meses después recayeron, se considera una posible alternativa de terapia de mantenimiento y no de largo plazo.

Gulliver, Jemec, Baker (2011) realizaron un estudio denominado *Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa*, el cual tenía como objetivo principal evaluar la seguridad y la eficacia del inhibidor de interleucina-12/23, Ustekinumab para el tratamiento de HS en tres pacientes con enfermedad moderada grave (Hurley etapa II-III). A estos pacientes se les administró vía subcutánea de 3 mg a 45 mg de Ustekinumab a los 0, 1 y 4 meses. Se obtuvo como resultado principal que, a los 6 meses de iniciar el estudio, un paciente mostró remisión completa de la enfermedad, mientras que un segundo paciente mostró una mejora del 25 al 49% y ningún cambio en el tercer paciente, con lo cual se pudo concluir que Ustekinumab puede proporcionar una nueva estrategia de tratamiento segura y efectiva para HS en algunos pacientes.

Van Rappard y Mekkes (2012) en su investigación denominada *Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions*, se plantearon como objetivo investigar una alternativa terapéutica para pacientes con HS. Para ello, realizaron un estudio retrospectivo con registros médicos de 30 pacientes tratados en un mismo hospital en los últimos diez años, utilizando una evaluación PGA en tres momentos separados: después del tratamiento con Infliximab, después de un tratamiento quirúrgico adicional y al final del período de seguimiento.

Según los resultados obtenidos se determinó que en 24 pacientes el tratamiento con Infliximab fue seguido por cirugía para extirpar las fístulas restantes; 6 pacientes fueron tratados con Infliximab solamente y mejoraron notablemente después de la semana 8 de tratamiento y tuvieron un seguimiento de 50 meses. El dolor, la inflamación y las fístulas mejoraron notablemente y solo un paciente no tuvo mejoría alguna. Se llegó a la conclusión de que los datos sugieren que Infliximab puede ser un tratamiento efectivo para pacientes con HS, y que la tasa de curación puede aumentar aún más combinándolo con una posterior extirpación quirúrgica de las lesiones restantes

Baerveldt *et al.* (2013) publican su investigación denominada *Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa*, la cual tenía como objetivo principal, evaluar la efectividad de Ustekinumab en la Hidradenitis Supurativa. Esta investigación se llevó a cabo en una mujer de 39 años, diagnosticada con HS, concomitante con otras patologías, la cual había sido tratada con múltiples terapias como diclofenaco/misoprostol, esteroides oculares, colichina, inyección de triamcinolona intraarticular y ciclosporina, sin éxito alguno.

Se decide administrar 45 mg de Ustekinumab en las semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas, lo que dio como resultado, 36 meses después, una remisión completa de la patología de HS. Por lo tanto, se llega a la conclusión de que el Ustekinumab podría ser una buena alternativa terapéutica para el manejo de HS; sin embargo, recalcan la importancia de continuar con ensayos clínicos a mayor escala para comprobar de manera más segura su uso en pacientes con HS. (Baerveldt *et al.* 2013)

Jaeger *et al.* (2013), en la investigación denominada *Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa--rapid response to canakinumab (anti-IL-1 $\beta$ )*, plantearon como objetivo investigar la eficacia del Canakinumab en respuesta a la enfermedad HS y PG. Para esto se realizó un estudio en un paciente de 27 años que no respondía a ninguna terapia tradicional y se procedió a realizar la monoterapia con Canakinumab aplicándole, vía subcutánea 150 mg durante 6 semanas, un total de 8 inyecciones. A modo de resultados se obtuvo que las úlceras, el dolor y la inflamación se curaron a los 4 meses y un año después ambas patologías se redimieron por completo. Se llegó a la conclusión de que se presentó una respuesta muy rápida al Canakinumab, sin presencia de hongos ni bacterias lo cual representa una ventaja para pacientes con esta patología y la necesidad de realizar más estudios con el fin de ser una alternativa terapéutica confiable.

Santos, García, Del, y Pozo (2014), en su investigación denominada *Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report*, se plantearon como objetivo conocer los efectos terapéuticos del Ustekinumab en un paciente con HS. Para esto realizaron un estudio en una paciente de 50 años, diagnosticada con la patología desde los 16 años quien fue tratada antes con diferentes opciones farmacológicas y no respondió a ninguna, incluso con terapias biológicas. Se procedió a aplicarle Ustekinumab subcutáneo, 45 mg en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. Se observó que la enfermedad se frenó desde el inicio de la terapia y a los 8 meses la ya estaba inactiva y un año después tampoco había lesiones. Se llega a la conclusión de que Ustekinumab es una alternativa viable para esta patología en su etapa grave cuando no responde a las distintas terapias farmacológicas.

Moriarty, Jiyad y Creamer (2014) realizaron un estudio denominado *Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa*, el cual tenía como objetivo demostrar una alternativa terapéutica para esta patología. Se llevó a cabo administrando  $5\text{mgKg}^{-1}$  de Infliximab a un grupo de 3 pacientes en las semanas 0, 2, 6 y 8, y se observó que el efecto no era el deseado, por lo cual se decidió aumentar las infusiones a 4 semanas en otro grupo de 8 pacientes monitoreados cada 3 meses, donde al final de 49 meses se evidenció una mejoría considerable del dolor producido por la enfermedad, lo que demuestra que el Infliximab es una alternativa eficaz donde además se resalta que ningún paciente tuvo que ser tratado por algún desarrollo de tuberculosis o efectos adversos a nivel cardiovascular, hepático o de desmielinización.

Blok et al. (2016), en su publicación llamada *Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum*, se plantearon como objetivo evaluar la eficacia de Ustekinumab y descubrir un biomarcador potencial para HS. Para esto se realizó un estudio prospectivo y abierto con 17 pacientes con HS de moderada a severa en un estadio II-III de Hurley. Todos los pacientes recibieron Ustekinumab de acuerdo con el régimen de dosificación de psoriasis. Las inyecciones subcutáneas se administraron en las semanas 0 y 4 (fase de inducción) y en las semanas 16 y 28 (fase de mantenimiento). Cada inyección contenía 45 mg de Ustekinumab. El período de intervención se estableció en 40 semanas, que consiste en la fase de tratamiento.

Se determinó que un 82% de los pacientes presentaron mejoría tanto en dolor como en inflamación, y se llegó a la conclusión de que el Ustekinumab es bien tolerado por los pacientes. Sin embargo, requiere de un régimen de dosificación más intensificado para lograr una suficiente supresión inmunológica. No se logró encontrar un biomarcador para medir los efectos del tratamiento en HS, aunque los resultados dan una alternativa farmacológica para ser más estudiada.

DeFazio et al. (2016), en la investigación denominada *Outcomes after combined radical resection and targeted biologic therapy for the management of recalcitrant hidradenitis suppurativa*, se plantearon como objetivo disminuir las tasas de recurrencia y progresión de la enfermedad de HS. Para esto se realizó un estudio retrospectivo entre el 2011 y el 2014 con un total de 21 pacientes en etapa III de Hurley, de los cuales 10 se sometieron a resección radical con cierre primario retrasado únicamente, y 11 en terapia combinada quirúrgica y biológica y les dieron un seguimiento de 18 meses promedio.

Según los resultados obtenidos se observó recurrencia en el 19% (4/29) y el 38,5% (10/26) de los sitios tratados previamente para pacientes combinados y solo quirúrgicos respectivamente y los pacientes con terapia combinada estuvieron sin presentar síntomas de la enfermedad por más de un año; por lo que se llega a la conclusión que sí se pueden lograr tasas más bajas de recurrencia y progresión de la patología, así como un tiempo más prolongado sin síntomas marcados de HS, con el uso de terapia biológica adyuvante después de la resección radical para HS recalcitrante.

Houriet et al. (2017), en la investigación denominada *Canakinumab for Severe Hidradenitis Suppurativa. Preliminary Experience in 2 Cases*, la cual tenía como objetivo investigar la eficacia de distintos fármacos ante esta patología, desarrollaron un estudio en dos pacientes diagnosticados con Hidradenitis Suppurativa en estadio III según la escala Hurley. Se aplicó a los pacientes 150mg de Canakinumab vía subcutánea y con base en la escala de Sartorius para medir la eficacia farmacológica en HS, se evidenció que los pacientes en las semanas 8 y 12 mostraron una mejora positiva con el tratamiento sin ningún efecto adverso marcado. Por ende, se concluye que el Canakinumab es una posible alternativa farmacológica para pacientes con HS, aunque se deben realizar más estudios.

Cortés (2019) realiza su tesis de fin de grado denominada *Hidradenitis suppurativa: revisión de tratamientos y resultados de adalimumab en vida real*, con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica de la evidencia de los distintos tratamientos utilizados para la Hidradenitis Suppurativa y cuyo resultado principal fue la buena eficacia de Adalimumab en HS, lo cual establece la importancia de llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados con otros fármacos biológicos, que permitan ampliar el arsenal terapéutico para el manejo de la HS.

### **Antecedentes Nacionales**

Se realizó una visita a las diferentes entidades tanto públicas como privadas que imparten la carrera de farmacia en Costa Rica, entre ellas la Universidad de Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas, Universidad Latina de Costa Rica y la Universidad de Iberoamérica, con el fin de ubicar información útil sobre la enfermedad de Hidradenitis Suppurativa y los fármacos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab. Sin embargo, solo se encontró un proyecto de graduación de la Universidad de Costa Rica. Por otro lado, se indagó en diferentes bases de datos como la biblioteca médica del Hospital Calderón Guardia, BINASS, PubMed, Scielo y no se encontró información razonable sobre antecedentes nacionales para esta investigación.

Solórzano (2016) realiza su tesis de doctorado en la Universidad de Costa Rica, denominada *Hidradenitis suppurativa ¿Que sabemos de dermatología?*, la cual tuvo como objetivo ampliar el conocimiento de la Hidradenitis Suppurativa mediante una revisión bibliográfica. Como resultado se determinó que no se conoce y en muchas ocasiones no se cuenta con los recursos necesarios para un correcto manejo de la HS, con lo que llega a la conclusión de la necesidad de realizar más estudios clínicos con las terapias nuevas biológicas entre ellos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab con el fin de poder lograr alternativas terapéuticas para esta patología.

## Proyecciones

- Se pretende dar a conocer el efecto terapéutico de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en los pacientes que tienen Hidradenitis Supurativa.
- Con esta investigación se busca determinar cuál de las tres alternativas biológicas entre Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab, posee una mayor eficacia y seguridad, con el fin de establecer cuál representa una mejor alternativa terapéutica.
- Se desea establecer las ventajas y desventajas que presenta cada uno de los tres anticuerpos monoclonales en estudio (Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab), en el manejo de la Hidradenitis Supurativa.

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

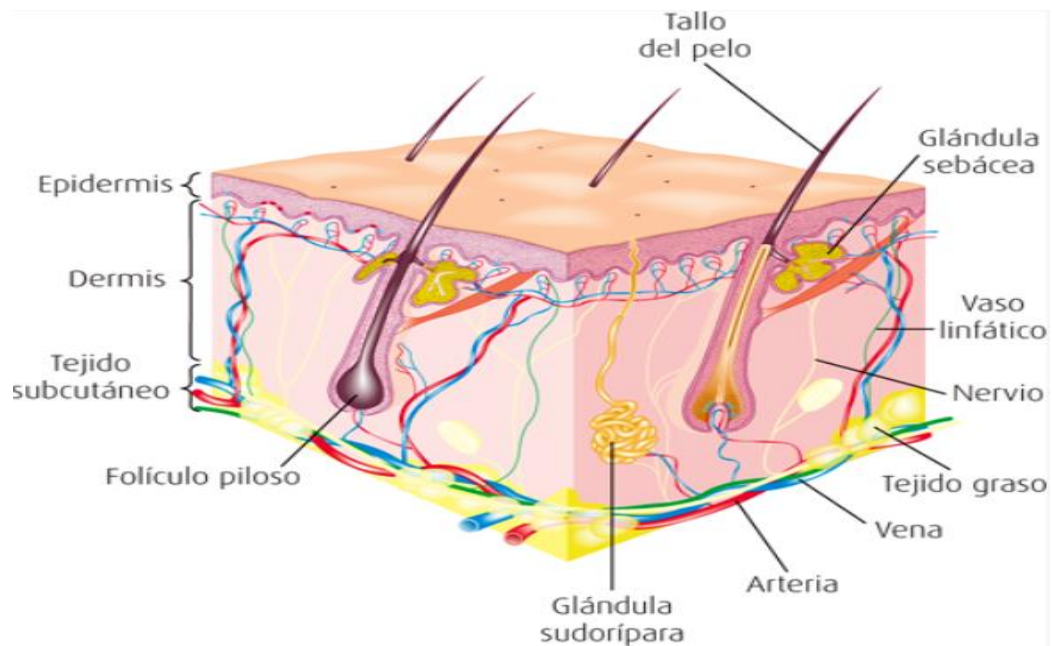
### **Generalidades del sistema tegumentario**

El sistema tegumentario es de los órganos más importantes del cuerpo humano, ya que no solo representa sostén, sino que es la primera barrera de protección contra los diversos patógenos externos. Este consta de la piel y sus diferentes anexos. El tejido tegumentario abarca entre el 15% a 20% del peso total corporal, por esta razón es considerado el órgano más extenso del cuerpo y está formado por una capa de epidermis y dermis. La capa epidérmica se constituye con un epitelio estratificado plano queratinizado y es una capa avascular. Consta de diferentes tipos celulares en los cuales se encuentran los queratinocitos, los melanocitos, las células de Merkel y las células de Langerhans. Por otra parte, la capa dérmica de la piel está integrada por un tejido conectivo con extensa cantidad de fibras de colágeno las cuales son muy elásticas y son producidas por los fibroblastos, los cuales se caracterizan por ser el porcentaje celular con mayor cantidad. (Sepúlveda, Soto. 2014)

La protección es la función principal de la piel, ya que evita una excesiva pérdida de agua y da seguridad contra los rayos ultravioleta, calor, frío y las acciones mecánicas y químicas. La epidermis posee una barrera de defensa de proteína estructural muy importante, la cual es la queratina que se produce en cantidad gracias a los queratinocitos. Por otra parte, se da la producción de la pigmentación de melanina por las células melanocíticas, estas se van a acumular en los queratinocitos y de esta manera otorgan la protección contra la acción de los rayos ultravioleta. La vitamina D3 es sintetizada por la piel por la labor que ejerce la radiación UV del sol, esto a partir de los diferentes precursores sintetizados por el organismo. La vigilancia inmunológica en la piel se obtiene gracias a las células de Langerhans ya que estas son células fagocíticas. (Sepúlveda, Soto. 2014)

Otra de las funciones muy importantes de la piel es la termorregulación, que se encarga de la irrigación sanguínea, tejido adiposo y las glándulas que se encuentran en la capa dérmica y es necesaria para mantener un equilibrio hídrico. Con respecto a las glándulas sudoríparas, estas realizan sus funciones en termorregulación y excreción de sustancias. Por otra parte, el tejido tegumentario es un órgano sensorial con múltiples terminaciones nerviosas que en conjunto con estructuras receptoras y corpúsculos táctiles de Meissner permiten transmitir información al sistema nervioso central con respecto al medio externo al igual que las células de la epidermis, llamadas células de Merkel, que poseen acción mecanorreceptoras. (Sepúlveda, Soto. 2014)

Figura 1. Capas de la piel y sus anexos



Nota: Sepúlveda, Soto (2014)

## Capas de la piel

### **Epidermis.**

La epidermis es la capa de la piel más externa y a su vez la más expuesta a los diferentes factores del medio ambiente. Está formada por un epitelio estratificado plano que posee un grosor de 0,03 mm a 1,5 mm. Su función principal se basa en la protección contra toxinas, patógenos, lesiones externas y pérdidas de líquido. Esto se logra gracias al estrato córneo que posee la epidermis, el cual es una membrana externa protectora compuesta por células aplanadas muertas que contienen el complejo proteico queratina; por otra parte, resguarda a la capa dérmica de la piel que se encuentra más interna, de diferentes traumatismos o productos químicos. Está formada por cinco capas en las que se puede encontrar cuatro tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. (Alegre, 2020)

*Queratinocitos.* Mejías, Molist y Pombal (2018) establecen sobre las células de queratinocitos y sus funciones, lo siguiente:

Son las células que forman la mayor parte de la epidermis, en humanos representan en torno al 95 % de las células epidérmicas. Tienen un origen ectodérmico y se organizan formando un epitelio estratificado plano queratinizado, aunque también forman los folículos pilosos. Son células que liberan muy poca matriz extracelular por lo que las membranas celulares de queratinocitos adyacentes suelen estar muy próximas. La principal familia de proteínas que sintetizan los queratinocitos son las queratinas, forman una red en el citoplasma que conecta el entramado perinuclear con desomosomas y hemidesmosomas. Los queratinocitos tienen un ciclo de vida característico desde la parte basal del epitelio donde nacen hasta la más superficial del epitelio donde se cornifican y mueren. (p.4)

Los queratinocitos forman las 5 capas de la epidermis, las cuales son las siguientes:

*Estrato basal o germinativo.* El estrato basal o germinativo es la capa de la epidermis con mayor profundidad, la más interna. Es una estructura que está asegurada firmemente a la lámina basal y separa el tejido conjuntivo laxo que corresponde a la dermis conjunta de la epidermis. Los queratinocitos presentes en el estrato basal contienen otro tipo de células como los melanocitos, los cuales, gracias a su acción sintética, permiten dar pigmentación a la piel. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

Por otra parte, Martini, Timmons & Tallitsch (2009) también mencionan que en este estrato se encuentran otras células más profundas llamadas mecanorreceptoras o células de Merkel. Estas liberan una serie de reacciones químicas que estimulan las terminaciones nerviosas del tacto. De esta manera se obtiene la información de los objetos u organismos que entran en contacto directo con la piel. Los queratinocitos surgen por división mitótica; entonces, los nuevos queratinocitos migran al estrato siguiente para llegar a la superficie. Este es un proceso que finaliza en este estrato hasta que la célula se convierte a una célula madura y queratinizada, la cual finalmente llega a la superficie de la piel y se descama.

*Estrato espinoso.* Mejías, Molist y Pombal (2018) mencionan que, junto al estrato basal, se encuentra el estrato espinoso. Este posee varias capas de células de espesor y está formado por los queratinocitos de forma poliédrica con un diámetro de al menos unos 10 a 15  $\mu\text{m}$ . Es mucho más grande que el estrato basal y presenta una serie de evaginaciones citoplasmáticas o tipo espinas de donde procede su nombre. Posee un citoplasma tipo eosinófilo ya sea con uno o dos núcleos, en donde se logra observar unos haces de filamentos de queratina llamados tonofilamentos. Estos se ensamblan y se denominan tonofibrillas, que ayudan reforzando las uniones intercelulares, lo que ayuda a que los queratinocitos se mantengan ligados entre sí.

Una parte de estas células que proceden del estrato germinativo siguen su proceso de división y esto aumenta el grosor de la capa epitelial. Entre las células que se encuentran en este estrato están parte de melanocitos y células de Langerhans, que tienen su función en la respuesta inmunitaria, principalmente en células de tipo cancerígenas de tejido tegumentario y en respuesta a los patógenos procedentes del exterior. (Megías, Molist y Pombal. 2018)

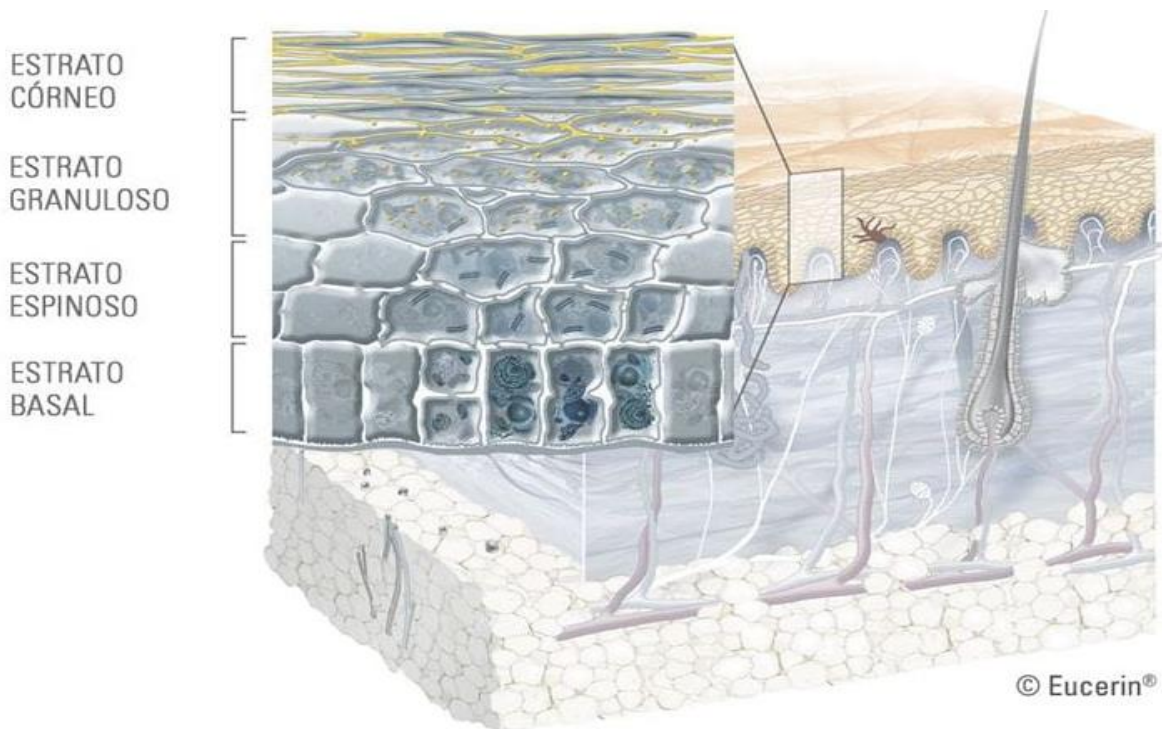
*Estrato granuloso.* El estrato granuloso comienza a formarse en la capa más superficial del estrato espinoso y consta de tres a cinco capas de células. En esta capa, los queratinocitos transforman su propia expresión génica y se da inicio a la síntesis de gránulos de querato-hialina y queratina; de ahí proviene su nombre. Estos gránulos forman una matriz intracelular en torno a los filamentos de queratina y conforme este proceso avanza y se producen filamentos más grandes, los queratinocitos presentes son aplanados; contrario a la capa espinosa, este estrato es mucho más delgado. Los gránulos de querato-hialina son de tamaño variable y forma irregular; se pueden identificar con facilidad gracias a su basófilia intensa. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

La síntesis de queratohialina y la queratina en muchas ocasiones se ve afectada por diversos cambios ambientales. Esto se puede observar al aumentar los roces en la piel, que provoca un proceso más acelerado de la estimulación de queratinocitos y lleva a un proceso de cornificación, engrosando la piel principalmente lugares como palmas de las manos o los dedos. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

*Estrato lúcido.* Este estrato corresponde a una transición entre el estrato granuloso y el córneo. Está compuesto por escasas capas de células aplanadas densamente agrupadas. Es una zona muy eosinófila y está presente en las zonas del cuerpo donde existe un mayor rozamiento como lo son la planta de los pies o las palmas de las manos. Posee un aspecto de una capa vítrea y cubre al estrato granuloso el cual se va a observar solo en piel gruesa. En este estrato cuesta distinguir unas células de otras ya que se encuentran muy comprimidas entre sí, aplanadas y llenas de queratina. Esta capa tiene un estado muy refráctil, pues contiene gran cantidad de células eosinófilas en donde se puede observar un proceso de cornificación muy avanzado. Con respecto al núcleo y los orgánulos citoplasmáticos, estos se destruyen y van desapareciendo a medida en que la queratina va llenando la célula. (Megías, Molist y Pombal. 2018)

*Estrato córneo.* El estrato córneo posee las células más diferenciadas de la epidermis. Se encuentra tanto en la piel gruesa como en la fina y tiene alrededor de unas treinta capas de células planas totalmente queratinizadas y muertas. Este estrato se puede distinguir como una gran masa eosinófila de láminas con forma ondulada que se encuentran conectadas por desmosomas y sumergidas en una matriz extracelular llena de lípidos que son no polares. Cuando estos llegan a su etapa final, los corneocitos pierden su núcleo y se llenan de queratina, los cuales se rodean de una capa cornificada de muchas proteínas entrelazadas entre sí, aparte de otra capa de lípidos unidos covalentemente. Con respecto a su grosor, este depende de qué tantos queratinocitos se produzcan, ya que cuántos más existan en la epidermis, más grueso será este estrato. Esta capa está relativamente seca por lo que las condiciones para que los microorganismos sobrevivan se vuelven inadecuadas. (Megías, Molist y Pombal. 2018)

Figura 2. Capas de la epidermis



Nota: Eucerin, (2020)

Tabla 1. Capas de la epidermis

Capa	Características
<b>Estrato germinativo</b>	<p>Capa basal más interna</p> <p>Fija a la lámina basal</p> <p>Contiene células progenitoras epidérmicas, melanocitos y células de Merkel</p>
<b>Estrato espinoso</b>	<p>Los queratinocitos están ligados entre sí por desmosomas unidos a las tonofibrillas del citoesqueleto</p> <p>En esta capa se dividen algunos queratinocitos</p> <p>Muchas veces hay células de Langerhans y melanocitos</p>
<b>Estrato granuloso</b>	<p>Los queratinocitos producen queratohialina y queratina</p> <p>Cuando las células se adelgazan y aplanan, aparecen fibras de queratina</p> <p>Las membranas celulares adquieren más grosor poco a poco, los orgánulos se desintegran y las células mueren</p>
<b>Estrato lúcido</b>	<p>Tiene el aspecto de una capa «vítrea» sólo en la piel gruesa</p>
<b>Estrato córneo</b>	<p>Múltiples capas de queratinocitos muertos aplanados y entrelazados</p> <p>En general, relativamente seca</p> <p>Resistente al agua, pero no impermeable</p> <p>Permite una lenta pérdida de agua por transpiración insensible</p>

Nota: Martini, Timmons & Tallitsch (2009)

## ***Melanocitos***

De acuerdo con Cifuentes y Victoria (2019)

Los melanocitos son clásicamente conocidos como células especializadas productoras de melanina, durante el desarrollo embriológico migran desde la cresta neural y se localizan en la epidermis y los folículos capilares donde se encargan de darle el pigmento a la piel y al cabello a través de un proceso complejo denominado melanogénesis, que tiene un papel muy importante en la fisiología cutánea porque protege los queratinocitos contra el daño del ADN inducido por la radiación ultravioleta. La evidencia ha demostrado cómo los melanocitos son factores activos en el sistema inmunitario de la piel, lo que sugiere que no sólo son células profesionales productoras de melanina, sino que también son células inmunocompetentes. (p.534)

En términos histológicos, los melanocitos junto con los queratinocitos y las células de Langerhans están organizados estratégicamente dentro de la epidermis, formando una barrera física que protege la piel de los agentes patógenos y otro tipo de lesiones. La naturaleza dendrítica y la gran superficie de los melanocitos, junto con su ubicación le dan la oportunidad de encontrar estímulos potencialmente dañinos desde el exterior, convirtiéndose en una célula inmunológicamente importante dentro del sistema inmunitario cutáneo. Los melanocitos constituyen aproximadamente 5% de la población de células epidérmicas y en la unidad melanoepidérmica, el melanocito es un elemento muy activo que secreta moléculas de señalización dirigidas no solo a los queratinocitos, sino también a las células del sistema inmunológico de la piel. (Cifuentes y Victoria, 2019)

En la epidermis existe una mayor cantidad de melanocitos en las regiones cutáneas con más pigmento, como en la zona facial y órganos genitales. El melanocito tiene un cuerpo celular redondo y pigmentado del que inician grandes prolongaciones ramificadas. Este cuerpo se va a ubicar en la capa basal de la capa epidérmica sobre la membrana basal. Por otra parte, la melanina está presente como granos de color amarillentos, y estos en condiciones normales se encuentran en poca cantidad ya que son entregados a los diferentes queratinocitos que circulan por el organismo. Por ende, estas células rara vez se logran ver en prolongaciones. (Brüel *et al.* 2015)

### ***Células de Langerhans***

Las células de Langerhans son conocidas por ser presentadoras de antígenos con una forma detritica presentes en la epidermis. Estas se originan a base de citoblastos linfoides multipotenciales, que derivan de la medula ósea y viajan a través del torrente sanguíneo hasta llegar a la epidermis donde realizan su función de prestación antigénica. Están implicadas en diferentes reacciones inmunes gracias a que se activan las células T. Estas células se encuentran en casi toda la piel, se observan con facilidad en el estrado espinoso y se localizan fácilmente por medio antígenos como langerina, CD1a, ATPasa, CD4 y S100. (Alegre, 2020)

Además, ofrecen inmunovigilancia de la epidermis como una respuesta a dermatitis por contacto. Por otra parte, el contacto antigénico con la epidermis provoca una de homeostasis de estas células de Langerhans las cuales presentan cambios tanto funcionales como fenotípicos. Cuando las células captan un antígeno, este es procesado en diferentes lugares especializados y en un fragmento que se une a diversos complejos de una mayor histocompatibilidad. (Alegre, 2020)

Luego de un tiempo corto, estas células procesadoras de antígenos van a aumentar su tamaño y posteriormente abandonan la epidermis; viajan por medio de la dermis y logran ubicarse en los vasos linfáticos dérmicos hasta llegar a las diversas áreas paracorticales de los ganglios linfáticos de drenaje, y les disponen los antígenos a las células T, las cuales responden de manera específica. Para llevar a cabo la finalización del proceso, las células T necesitan estar acumuladas en las diversas zonas cutáneas que recogen los antígenos, y tras diferentes estímulos antigénicos por parte de las células de Langerhans y las células T ya sensibilizadas dan lugar a una expansión clonal, las cuales producen ciertas moléculas que logran eliminar el patógeno. (Alegre, 2020)

### ***Células de Merkel***

Se desconoce su origen, pero se cree que provienen de las células de los nervios de la cresta y son células dendríticas. Se encuentran en la capa basal y tienen una función llamada mecano-receptora. Por esa razón, se localiza en lugares con alta sensibilidad como lo son la mucosa o los folículos pilosos, pero en mayor abundancia en los dedos de las manos. A nivel de la epidermis se asocia con terminaciones nerviosas intraepidérmicas, y según estudios, el marcador con mejor respuesta de estas células se conoce como la queratina 20. Estas células están unidas a los queratinocitos que están al lado, a través de desmosomas. (Alegre, 2020)

**Dermis.**

La dermis se conoce como la capa gruesa de tejido conectivo a la que se fija por debajo de la epidermis. Esta continúa mucho más profunda dando con el tejido subcutáneo y gran cantidad de lípidos. La dermis está constituida por el tejido conectivo, sustancia fundamental y células. Este tejido conectivo consta de tres diferentes tipos de fibras como lo son la fibra elástica, reticular y colágena. Esta última es la más abundante en el tejido dérmico y su grosor va a depender de dónde estén ubicadas. Si se habla de dermis superficial o papilar estas son muy delgadas, pero si se encuentran en la dermis profunda o media, son más gruesas. En la dermis se encuentran las glándulas sudoríparas y sebáceas, además de los folículos pilosos. (Navarrete, 2003)

La dermis consta de dos capas, la capa papilar superficial que posee un tejido conjuntivo laxo con amplia cantidad de células; en especial de delgadas fibras colágenas. En esta parte se encuentran los capilares que irrigan la epidermis y los axones de las neuronas sensitivas que controlan los receptores. Da soporte y nutrición a la epidermis. A su vez se encuentra la capa reticular, la cual es la más profunda y está formada por una red de fibras entrelazadas de tejido conjuntivo denso irregular que rodea a folículos pilosos, vasos sanguíneos y glándulas como las sudoríparas y sebáceas. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

**Hipodermis.**

De acuerdo con Brüel *et al.* (2015)

El tejido subcutáneo o hipodermis se caracteriza en particular por su contenido individual muy variable de grasa de depósito. Desde la parte profunda de la dermis se extienden a través del tejido subcutáneo tabiques de tejido conectivo, los retináculos cutáneos, para fijarse a la fascia muscular, la aponeurosis o el periostio subyacentes. Estos retináculos presentan uniones transversales con otros retináculos, y en conjunto dividen el tejido subcutáneo en compartimientos bien definidos, en los cuales se ubica la grasa de depósito. (p.444)

En algunos sitios, por ejemplo, las palmas de las manos y las plantas de los pies, los retináculos son especialmente fuertes y cortos, de modo que los compartimientos son pequeños y la hipodermis está más fija; mientras que, en otros sitios, por ejemplo, la cara anterior del abdomen y las regiones glúteas, los retináculos son más débiles y los compartimientos, más grandes. Se observan retináculos cutáneos particularmente largos en la mama, donde se denominan ligamentos de Cooper. Además de la función como depósito de energía, el tejido subcutáneo tiene importancia como aislante para mantener el calor corporal en ambientes fríos.

A su vez, las fibras de tejido conjuntivo que se encuentran en la capa reticular están entrelazadas con la hipodermis. Por esta razón, en muchos casos cuesta distinguir la división entre ambos estratos. En otros, no se considera a la hipodermis o capa subcutánea parte del tejido tegumentario; sin embargo, es de mucha utilidad e importancia para dar firmeza a la piel con los demás tejidos alternos, como lo son órganos o músculos estriados sin que se vea alterado su movimiento. Esta capa de la piel es muy elástica y las arterias y venas solo se encuentran en la región superficial ya que en el resto de sus partes solo existen pequeños capilares y no se observa ningún órgano. De ahí que se considera a la inyección subcutánea un método muy útil y utilizado para administrar fármacos por esta vía. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

### **Folículos pilosos**

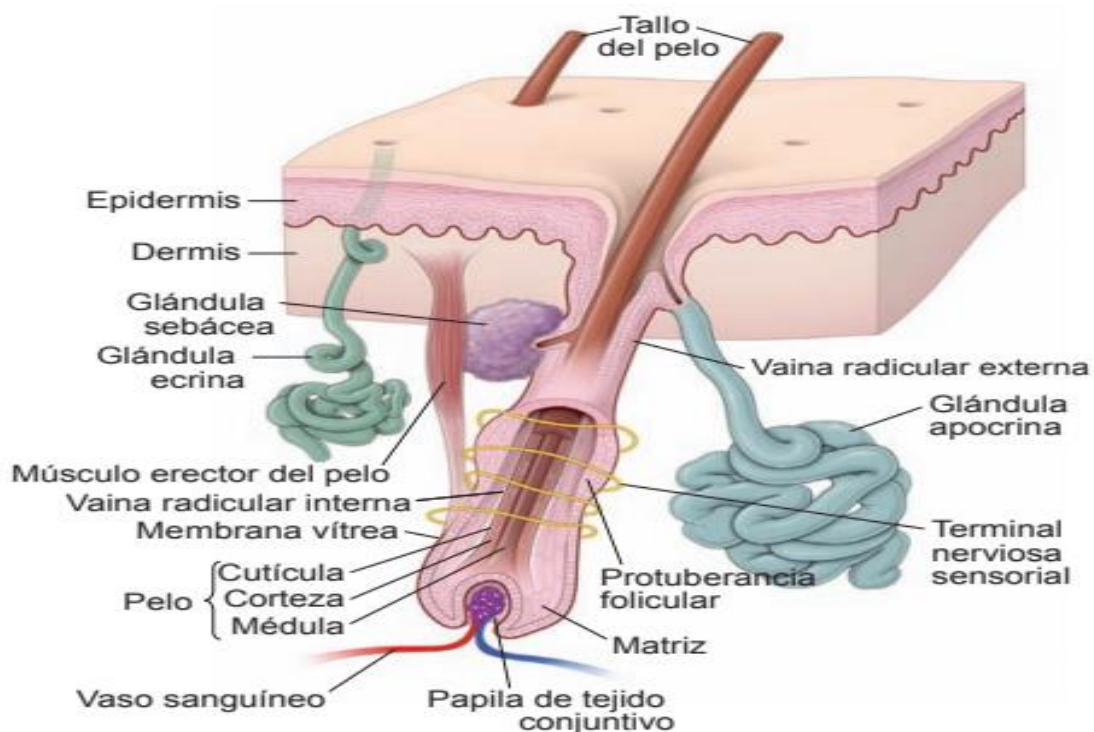
Los folículos pilosos se ubican hacia la profundidad de la dermis y logran alcanzar la hipodermis. El epitelio rodea una pequeña papila del pelo en la base del folículo. El bulbo del pelo abarca las diferentes células epiteliales que se encuentran alrededor de la papila. Con respecto a la producción de pelo, esta se lleva a cabo por una especialización en el proceso de la queratinización. El pelo consta de una matriz encargada de este proceso. Cuando el pelo está en crecimiento se debe a la división de células basales superficiales que dan origen a otras células que son enviadas a la superficie, de este modo dan crecimiento al pelo. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

Estos poseen una médula interna y, por otra parte, una corteza externa. En esta médula se encuentra la queratina blanda, la cual es muy flexible. Con respecto a la corteza, esta se genera por las células de la matriz más cercanas al borde del pelo que viene en desarrollo, y a diferencia de la médula, en esta parte se observa queratina dura lo que la hace relativamente fuerte y le otorga rigidez al cabello. Además, se encuentra una capa de células muertas queratinizadas en la capa externa del cabello que permite constituir la cutícula que lo forma. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

De acuerdo con Ross y Wojciech (2016), el folículo piloso se divide en las siguientes cuatro regiones:

- Infundíbulo, que se extiende desde el orificio superficial del folículo hasta la altura del orificio de su glándula sebácea. El infundíbulo es una parte del conducto pilosebáceo que se utiliza como una vía para la descarga del unto sebáceo.
- Istmo, que se extiende desde el infundíbulo hasta la altura de la inserción del músculo erector del pelo.
- Protuberancia folicular, que sobresale del folículo piloso cerca de la inserción del músculo erector del pelo y contiene las células madre de la epidermis.
- Segmento inferior, que en el folículo en crecimiento tiene un diámetro casi uniforme salvo en su base, donde se expande para formar el bulbo. La base del bulbo se invagina por un ovillejo de tejido conjuntivo laxo vascularizado llamado, como es lógico, papila dérmica. (p.548)

Figura 3. Folículo piloso



Nota: Ross, Wojciech (2016)

### Glándulas exocrinas

Estas glándulas tienen la función en la termorregulación del organismo, así como en la excreción de residuos y la lubricación de la epidermis. Secreta sus diversos productos a través de conductos que se abren y dan con la superficie, ya sea externa o interna, del epitelio de origen. Existe gran diversidad de glándulas exocrinas, todas con diferentes funciones; muchos órganos las necesitan para concretar su labor en el organismo y uno de ellos es la piel. Se distribuyen en glándulas sebáceas, tanto las típicas como los folículos sebáceos y las glándulas sudoríparas apocrinas y merocrinas. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

### **Glándulas sebáceas típicas.**

Las glándulas sebáceas se encuentran en prácticamente toda la superficie cutánea del organismo, excluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. Secretan el sebo que rodea la superficie del pelo y de la piel. Poseen un origen tipo brote que va desde la vaina radicular externa del folículo piloso y por lo general, se encuentran gran cantidad de glándulas por cada folículo. Esta sustancia oleosa llamada sebo es sintetizada por esta glándula y es producto de una secreción holocrina. Toda la célula tiene como función producir y llenarse de lípidos, mientras al mismo tiempo está sufriendo muerte celular programada, esto sucede mientras que los lípidos llenan la célula. Para finalizar su proceso, tanto la secreción como el detrito celular se van a eliminar desde la porción celular sebácea hacia el infundíbulo del folículo piloso, el cual, junto con el conducto procedente de la glándula sebácea, forman el llamado conducto pilosebáceo. (Ross, Wojciech, 2016)

Por otra parte, Martini, Timmons & Tallitsch (2009) mencionan que los lípidos que son expulsados por estas glándulas sebáceas entran en la vía llamada conducción permeable o luz. Esta glándula se exprime gracias a la contracción del músculo erector del pelo cuando se eleva, lo que permite mover las secreciones cerasas contra el folículo e ir hacia la superficie de la piel. Esta secreción o sebo, inhibe un crecimiento de bacterias por medio de la lubricación que proporciona. Además, permite proteger la queratina, la cual es una proteína dura que está disponible en el tallo del cabello y da un mejor acondicionamiento a todo alrededor de la piel.

### **Folículos sebáceos.**

Los folículos sebáceos se conocen como grandes glándulas sebáceas que se van a comunicar directamente con la epidermis. Estas glándulas nunca llegan a producir pelo, y se logran encontrar en la superficie cutánea de la cara, el tórax, la espalda, órganos sexuales masculinos y en los pezones. Como se mencionó anteriormente el sebo posee propiedades antioxidantes y es un inhibidor de bacterias; sin embargo, en muchas ocasiones estos patógenos logran penetrar e invadir estos folículos sebáceos. Por ende, esta invasión puede desarrollar una infección e inflamación llamada foliculitis y peor aún, cuando se tapa el conducto de la glándula se da la formación de un absceso llamado forúnculo. Por lo general estos forúnculos necesitan intervención médica ya que su tratamiento consiste en cortarlo y provocar que este drene su contenido y de esta manera desaparezca el dolor e inflamación y se dé un proceso de cicatrización. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

### **Glándulas Sudoríparas Apocrinas.**

Las glándulas sudoríparas apocrinas solo se encuentran en la ingle, axilas y alrededor de los pezones (aréolas), estas vierten sus secreciones en los diferentes folículos pilosos de estas áreas. Son glándulas con forma tubular contorneada que forman una secreción turbia, viscosa, y muy olorosa. Se comienzan a notar a inicios de la pubertad ya que al igual que las glándulas sebáceas, estas son estimuladas por hormonas sexuales, y este sudor por parte de estas glándulas llega a actuar sobre diferentes bacterias. Estas secreciones generalmente llevan distintas sustancias químicas además de feromonas que transmiten a otras personas información a nivel subconsciente. (Martini, Timmons & Tallitsch. 2009)

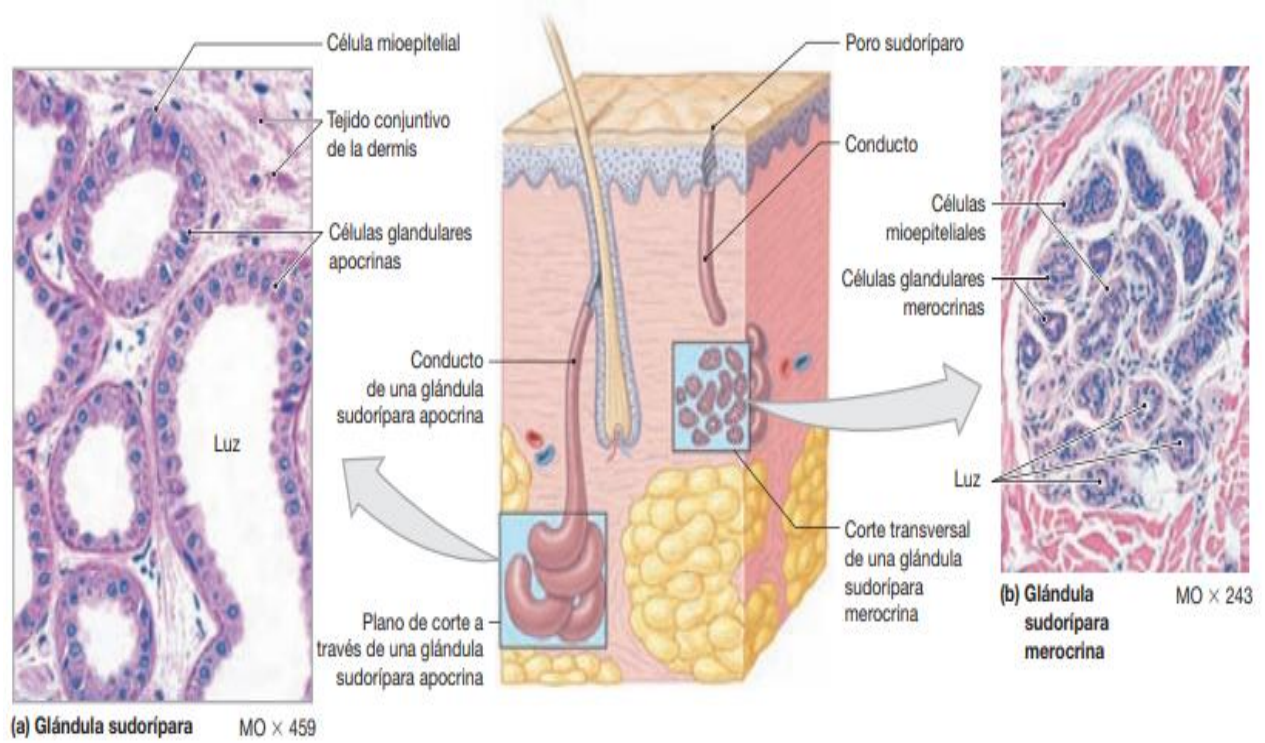
Por otra parte, la conexión con el folículo se conserva, lo que permite que la secreción de la glándula drene en él, normalmente a una altura justo por encima de la desembocadura del conducto sebáceo. Desde aquí, el producto hace su camino a la superficie. Al igual que las glándulas ecrinas, las apocrinas son glándulas tubulares enrolladas. A veces son ramificadas. La porción secretora de la glándula está ubicada en la dermis profunda o, con mayor frecuencia, en la región más superficial de la hipodermis. (Ross, Wojciech, 2016)

### **Glándulas Sudoríparas Ecrinas.**

Las glándulas sudoríparas ecrinas se caracterizan por ser estructuras independientes y son glándulas con estructura tubular simple. Esta glándula se divide en dos segmentos, uno secretor y otro canalicular que termina en la superficie epidérmica. La porción secretora junto con la primera parte del conducto excretor da forma a un ovillo arrollado y de fondo ciego que posee un diámetro de 0,5 mm. Se ubica en lo más profundo de la dermis o en la parte superior de la hipodermis. En esta porción secretora se evidencia tres diferentes tipos de células y solo dos se producen de manera equitativa. Las células claras se denominan eosinófilas y en ellas se observa gran cantidad de mitocondrias y de glucógeno. Por otra parte, están las células oscuras llamadas basófilas que producen una secreción mucinosa. Por último, se encuentra el tercer tipo de células entre las secretoras y la membrana basal, que forman una capa incompleta de células con un núcleo alargado y con miofilamentos en su citoplasma. (Brüel et.al. 2015)

Otro aspecto de gran importancia es la función de termorregulación del organismo por parte de las glándulas sudoríparas ecrinas. Esto se produce gracias al enfriamiento que causa la evaporación del agua por medio del sudor sobre la superficie corporal. La secreción del sudor se realiza de manera refleja ya que estas glándulas están innervadas por fibras posganglionares simpáticas. En consecuencia, el sudor es secretado por un adenómero que posee gran cantidad de iones de sodio y potasio que se encuentran en plasma de manera equitativa. Sin embargo, la concentración de estas sales se ve disminuida en el conducto excretor, ya que se da una reabsorción retrógrada activa y por consiguiente una retrodifusión de iones de cloro. Estas funciones de reabsorción de sodio y excreción de potasio son estimuladas gracias a la aldosterona. (Brüel et.al. 2015)

Figura 4. Glándulas Sudoríparas



Nota: Martini, Timmons & Tallitsch (2009)

## Hidradenitis Supurativa

### Historia

La Hidradenitis Supurativa (HS) es una patología crónica de la piel, repetitiva en lapsos cortos, causa dolor e inflamación y se da por una obstrucción de las glándulas apocrinas del folículo piloso. Esta enfermedad, por lo general aparece luego de la pubertad en forma de abscesos profundos principalmente en áreas donde se encuentran la mayor cantidad de glándulas apocrinas, entre las cuales están las regiones axilares, anogenital e inguinal. Es de difícil diagnóstico y puede llegar a confundirse con otras patologías subcutáneas, por lo que es de gran importancia un diagnóstico adecuado y temprano para disminuir la morbilidad de los pacientes, así como los efectos psicológicos y sociales. (García *et al*, 2017)

La HS fue descubierta por primera vez en el 1833 por el cirujano Velpeau quien describe una serie de casos en las axilas, los cuales denomina «flemón tuberiforme»; pero fue reconocida clínicamente en 1854 por el cirujano de origen francés y profesor de cirugía en hospitales de París, Aristide Verneuil, de ahí el nombre de la enfermedad de Verneuil. Este médico publicó una serie de casos sobre tumores cutáneos llamados «hidrosadenitis flemonosa» y los determina como los primeros casos de esta patología de HS. Además, localiza por primera vez que la supuración proviene de las glándulas sudoríparas. Sin embargo, no es sino hasta 1939 que se describe por primera vez la histología de esta patología. (Solórzano, 2016)

Por otra parte, la patogenia de esta enfermedad se da por la oclusión del folículo pilosebáceo y se relaciona con otras patologías como celulitis disecante del cuero cabelludo, quiste pilonidal o acné. En 1989 se le otorga el nombre con el que se conoce todavía en la actualidad: acné inverso. Diferentes autores tienen controversia para definir la patogenia en sí, ya que algunos mencionan que es una enfermedad de las glándulas apocrinas y por otro lado, se dice que es una patología de los folículos pilosos, por lo que se da su oclusión y posteriormente su ruptura. Por esta razón, para denominar la etiología se menciona que es multifactorial ya que puede dar inicio por distintas maneras como lo son la obesidad, el tabaquismo, genética, hormonas o por diferentes bacterias. (Solórzano, 2016)

## **Etiopatogenia**

Existen diferentes causas que pueden causar esta patología, por lo que se considera una enfermedad multifactorial. Está causada por una inestabilidad del sistema inmunológico en un paciente que ya es predispuesto a padecer la patología genéticamente. Es una enfermedad de los folículos pilosos caracterizada por tener un infiltrado linfocítico perifolicular con una pérdida en el interior de la glándula sebácea. Esto se puede dar debido a un desequilibrio del sistema inmunitario. Conforme la Hidradenitis Supurativa, avanza se logra observar un aumento en los valores de la interleucina (IL)-1, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-17, S100A8, S100A9, caspasa-1 e IL-10 además, se observa un aumento de neutrófilos, monocitos y mastocitos. (Lindhardt, Borut, Jemec, 2019)

Por otra parte, Solórzano (2016) citando a Zouboulis *et al.* (2015), menciona que un acontecimiento que ha tomado gran relevancia con respecto a la HS es el papel de la inmunidad aberrante, ya que da indicios sobre una relación con respecto a las enfermedades autoinmunes y por ello se da un bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa. Esto sugiere que los mecanismos autoinmunes llevan a la oclusión folicular. Existen muchos avances científicos; pero aún no se conoce con exactitud cómo se dan o están definidas las vías patogénicas de la HS y tampoco se sabe con precisión cómo se genera el perfil de citosinas.

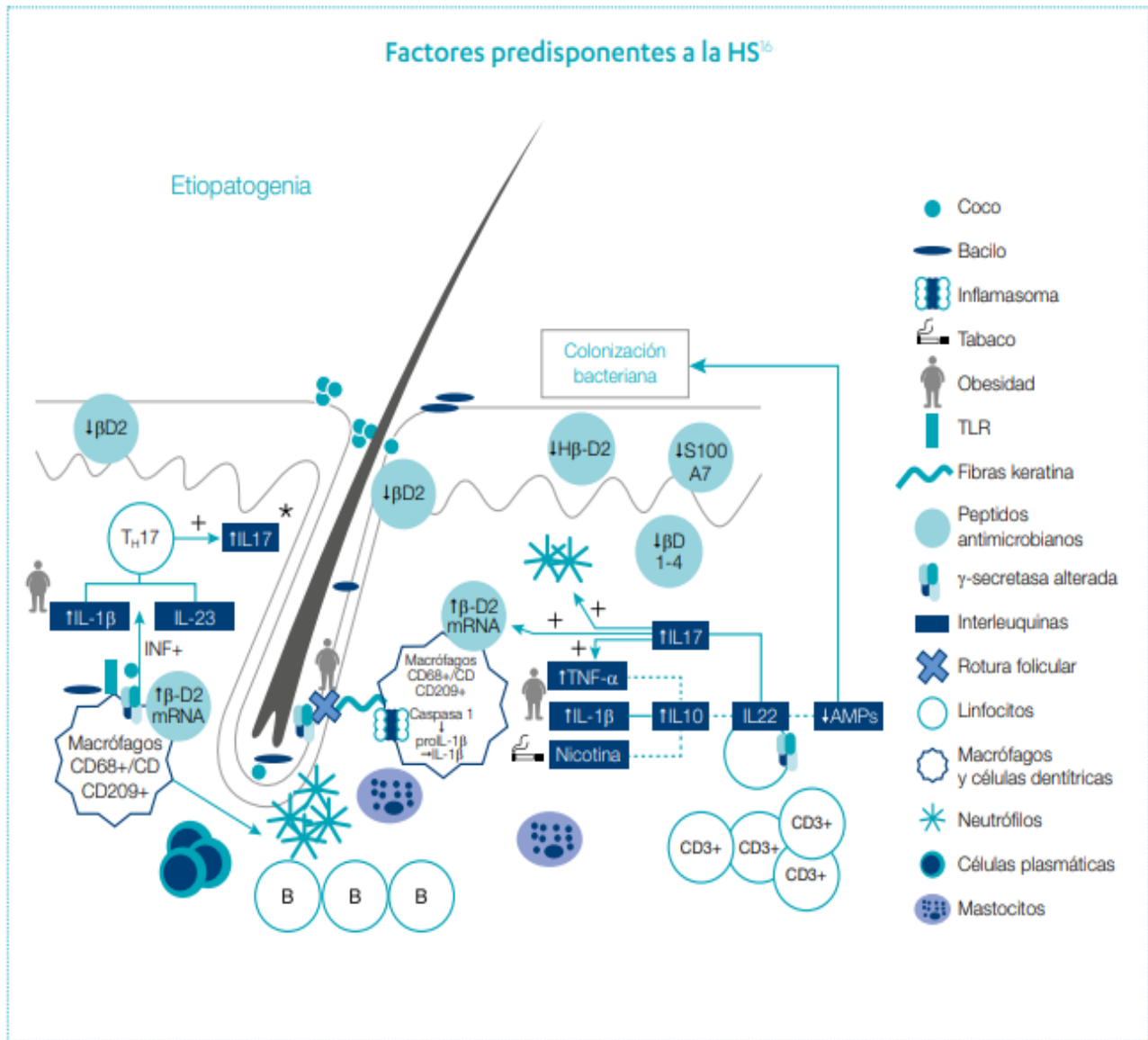
Calleja *et al.* (2017) mencionan que un 50% de los casos de HS son causados por el factor genético y que afecta a muchos pacientes ocasionándoles un pronóstico desalentador. Conforme han avanzado los años se han realizado mayores investigaciones; sin embargo, aún no se logra determinar un marcador biológico único para la HS. Por esta razón, en los últimos años se ha considerado de gran relevancia la mencionada “teoría unificadora” de cómo actúa el proceso patógeno de la enfermedad, en la cual se encuentra una serie de alteraciones genéticas como la vía de señalización Notch y gamma-secretasa, diversos factores ambientales y una serie de alteraciones en el organismo como en la flora microbiana. Además, se ha observado un alto peso molecular en las queratinas a causa de la activación del inflamósoma, así como un alto desequilibrio de citoquinas como TNF- $\alpha$  y IL-1b con niveles muy elevados.

Hoy en día aún no se conoce con exactitud cómo se da el mecanismo de funcionamiento del microbioma bacteriano que se ha demostrado mediante biopsia; tampoco la del biofilm que recubre las fístulas; sin embargo, se dice que podría relacionarse con el inicio de la patología de HS, o con su desarrollo. Por lo tanto, diversos autores mencionan la probabilidad de que a futuro no solo se utilice una antibioterapia específica, sino que exista la posibilidad de modificar el microbioma bacteriano en lugar de eliminarlo a través de un trasplante de flora microbiana y con ayuda de la utilización de péptidos sintéticos antimicrobianos. (Calleja *et al.*, 2017)

De acuerdo con García *et al.* (2017) citando a Martorell *et al.* (2015), la secuencia por la que la patología de HS se desarrolla es la siguiente

- Hiperqueratosis y taponamiento folicular.
- Dilatación de la unidad pilosebácea.
- Rotura y extrusión del contenido folicular a la dermis.
- Reacción inflamatoria secundaria.
- Llegada de células inflamatorias y liberación de nuevas citoquinas que perpetúan el proceso.
- Inflamación crónica de la unidad pilosebácea.
- Formación de abscesos y trayectos fistulosos. (p.178)

Figura 5. Etiopatogenia de HS



Nota: Calleja *et al.* (2017), citando a Martorell *et al.* (2015).

La HS se conoce como una enfermedad multifactorial, en la cual se presentan una serie de factores predisponentes o desencadenantes que afectan la salud física y mental de los pacientes que la padecen.

## **Factores predisponentes de la HS**

### **Factores genéticos.**

Martorell *et al.* (2015), citando a Wang *et al.* (2010), mencionan que dentro de los factores que más influyen para que se presenten casos se encuentran la historia familiar, ya que cerca del 30% al 40% de las personas presentan una relación directa con antecedentes familiares. Ahora bien, al investigar sobre las causas más ligadas al aspecto genético se encuentra que la herencia autosómica dominante y con genes se encuentra localizada específicamente en los locus 1p21.1-1q25.3 en donde se codifica la nicastrina, la cual es una de las subunidades de la  $\gamma$ -secretasa y proteasa. Por otra parte, a lo largo del tiempo y con múltiples estudios, también se ha logrado describir presentaciones clínicamente graves en una familia, con dos mutaciones en subunidades génicas que están relacionadas a la  $\gamma$ -secretasa del potenciador de pre-silina I y II (PSEN1 y PSENEN). Asimismo, se ha logrado encontrar una asociación con el gen CARD15 entre HS y enfermedad de Crohn.

### **Factores Hormonales.**

García *et al.* (2017) mencionan que existe una mayor probabilidad de aparición de lesiones de HS en mujeres. Según estudios, se sostiene una posible hipótesis en relación con un síndrome hiperandrogénico ya que se ha notado que aparecen brotes en etapa premenstrual luego del inicio de la menarca, y en estado de gestación o cuando las mujeres entran en la etapa de menopausia resulta visible una mejoría de las lesiones patológicas de HS. Por otra parte, la falta de evidencia científica pone en duda cierta hipótesis ya que no en todos los casos de HS se encuentra hiperandrogenismo y a su vez los niveles de andrógenos en el organismo de los pacientes se encuentran normales y se observa un resultado favorable de los anticonceptivos hormonales y los bloqueadores de  $5\alpha$  reductasa.

Cuando se habla de un acceso del receptor de andrógenos, se dice que está mediado por la insulina y por igf-1 (factor de crecimiento 1 de insulina). Los dos se encuentran en sincronía y muy elevados por los factores dietéticos, ya que según estudios ciertos hábitos alimenticios pueden aumentar los niveles de insulina y glucosa en sangre lo que lleva a una sensibilización de los mencionados anteriormente receptores andrógenos y a su vez se da una elevación del taponamiento de los folículos. (García *et al.*, 2017)

### **Interleuquina 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ).**

De acuerdo con Garlanda *et al.* (2013), esta interleuquina es una citocina de carácter inflamatorio la cual se considera un mediador de gran importancia ante la respuesta a la actividad inmune e inflamatoria. Además, es de gran relevancia ante los diferentes virus, bacterias o demás patógenos que afecten al organismo ya que su función es de proporcionar defensa. Esta IL-1 $\beta$  se da por liberación estimulada por algún daño celular e infecciones, así como también por monocitos y macrófagos. Sin embargo, esta citoquina es necesaria para un desempeño óptimo del organismo siempre y cuando su producción esté regulada; sino es así puede llevar a un desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes. Posee una serie de funciones de gran importancia como las siguientes:

- Asiste la llegada de leucocitos al lugar de lesión o a la infección pertinente
- Produce fiebre ya que interviene sobre el sistema nervioso central
- Puede aumentar las respuestas sobre los linfocitos B y T
- Favorece las diferentes labores de los neutrófilos
- Inclina que se dé su propia síntesis además de la producción de IL-6 y TNF-  $\alpha$

Por otra parte, Martorell *et al.* (2015), mencionan que existe relación con la patología de HS y la interleuquina 1 (IL-1), ya que esta se considera una enfermedad autoinmune. Diversos estudios que se realizaron en muestra de tejido de lesiones, al igual que en piel perilesional sana, se evidenciaron hasta treinta y un veces un aumento significativo de IL-1 en la piel lesionada con respecto a la piel sana. Además, esto se puede demostrar ya que existe una relación entre el incremento de los síntomas con alta severidad y los niveles elevados de la interleuquina 1, y se logra observar que estos altos niveles se pueden disminuir con fármacos anti TNF-  $\alpha$ , en comparación con el resto de las interleuquinas proinflamatorias.

Graziola (2000) menciona que: “La IL-1 es la citoquina más importante de los procesos inflamatorios, infecciosos, lesión tisular y enfermedades malignas, desencadenando una respuesta de fase aguda” (párr.20). Por esta razón, la IL-1 está relacionada con la gran mayoría de los procesos inflamatorios del organismo como también en los síndromes PASH, PAPASH, SAPHO y PAPA lo que lleva a esta citoquina a ser la diana terapéutica de anakinra o mejor conocidos como los antagonistas selectivos del receptor de la interleuquina 1. Además, otros autores reportan la presencia de otras interleuquinas en las diversas zonas lesionadas de HS como la IL-10, 17 y 23 y la aparición de estas hace que se vean implicadas en la patogénesis de la HS las vías de IL-1b -IL-23 / TH17 / IL-17. (Solórzano, 2016)

### **Factor de necrosis tumoral $\alpha$ .**

De acuerdo con Graziola (2000), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), también conocido como caquectina, es una citocina pro inflamatoria sintetizada por los macrófagos al igual que por monocitos y linfocitos T en menor cantidad, de igual manera se ha visto que puede ser sintetizado por las células NK, LTh1 o por células endoteliales que se encuentren en el peritoneo o el tejido esplácnico, así como en células de la glía y neuronas. Se considera la primera citoquina elaborada ante una respuesta inmunológica, principalmente infecciones a causa de bacterias gram negativos y cumple funciones de gran importancia en la neuropatía y en la hiperalgesia inflamatoria.

Por otra parte, el mismo autor menciona que según estudios, cuando se encuentra en concentraciones bajas actúa sobre los efectos autocrinos y paracrinos lo que provoca un incremento de la expresión de moléculas de adhesión. Esto favorece que los monocitos, linfocitos y neutrófilos se adhieran a las células endoteliales lo que da lugar a la acumulación de leucocitos en el lugar de la inflamación. El FNT $\alpha$  activa a los macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, y facilita la estimulación de los fagocitos mononucleares para que estos produzcan al propio FNT $\alpha$  y a las interleuquinas IL-1 y IL-6.

Así mismo, el FNT $\alpha$  en altas concentraciones actúa sobre los efectos endocrinos a nivel del hipotálamo lo que provoca altas temperaturas al igual que la interleuquina 1 que también genera fiebre. De igual forma actúa sobre la síntesis de prostaglandinas y se da la estimulación de los macrófagos y de las diversas células endoteliales, lo cual induce a que las interleuquinas IL-1 y IL-6 logren llegar al torrente sanguíneo para estimular a los hepatocitos y que estos produzcan proteínas de la fase aguda; de esta manera activan todo el sistema de la coagulación. En pacientes clínicamente más graves y extremos se presenta un cuadro de caquexia que se puede ver en trombosis vascular, un estado de shock e incluso contractilidad cardíaca. (Graziola, 2000)

Barros de Oliveira *et al.* (2011), en relación con el FNT $\alpha$ , menciona que se presenta en dos formas diferentes. La primera en una transmembrana de 26 kDa y la segunda es segregada de 17 kDa, las cuales son activas biológicamente. Están relacionadas de manera estructural con la lintotoxina- $\alpha$  (LT $\alpha$ , o conocida como FNT $\beta$ ), que tienen los mismos receptores FNTR2 (75 kDa) y el FNTR1 (55 kDa). Este último se puede observar solamente a nivel neuronal y está ligado a los diversos efectos biológicos que tiene el FNT $\alpha$ , lo cual incluye las respuestas que tienen de manera inflamatoria y por muerte celular programada. Por otra parte, el 75 kDa se va a encontrar principalmente en los monocitos y los macrófagos que van a dar lugar a la estimulación de fibroblastos, células matadoras naturales y los linfocitos-T.

Luego de un proceso de infección o posterior a alguna lesión se observa que el FNT $\alpha$  es la principal citoquina con mayor potencia en dar respuesta autoinmune y capaz de ocasionar cambios a nivel hemodinámico y metabólico; además de activar otras citoquinas como las IL-1 y IL-6; a pesar de que posee una vida media plasmática de 20 minutos. Por otra parte, este factor posee una afinidad por ciertos receptores los cuales son solubles a Factor de necrosis tumoral (sFNTRs), y provienen de otros dominios extracelulares de parte de los FNTRs. En el momento en que se da una activación de sFNTRs inmediatamente se obtiene una condición antagonista endógena para frenar la actividad que se está produciendo en exceso del FNT $\alpha$ . No obstante, los sFNTRs funcionan como transportadores o también como reservas para FNT $\alpha$  en el torrente sanguíneo, lo que puede llevar a provocar efectos no deseados. (Barros de Oliveira *et al.* 2011)

Según diversos estudios, el factor de necrosis tumoral alfa está relacionado con la Hidradenitis Supurativa. Aunque hay discrepancia en los resultados obtenidos, se logra observar una elevación importante del FNT $\alpha$  y del mRNA en las diferentes biopsias tomadas de pacientes que padecen HS y tienen lesiones significativas en la piel. Se evidenció que en estos pacientes la elevación del factor es 5 veces más alto que en otras patologías como la psoriasis, por estas razones es que se relaciona la severidad de la enfermedad con la interleuquina 1 y con el FNT $\alpha$ . (Martorell *et al.* 2015)

Por otra parte, Kelly & Prens (2016) citando a Van der Zee *et al.* (2012) realizaron un estudio sobre fármacos anti FNT, en este caso Adalimumab, con el fin de observar los efectos del fármaco sobre las citocinas de la piel con lesiones por HS. Se tomaron muestras antes del estudio y 16 semanas posteriores. Antes del estudio, un nivel elevado de esta proteína, así como de otras interleuquinas como IL-1b e IL-10, en la piel con lesiones; sin embargo, se determinó que el FNT $\alpha$  no tuvo la respuesta que se esperaba con el Adalimumab, al contrario de las otras interleuquinas en donde el resultado fue más favorable. Por lo tanto, se da una hipótesis que indica que en la HS el FNT $\alpha$  puede que no esté tan involucrado en la patogénesis de la enfermedad como sí lo están las demás citocinas.

### **Infecciones Bacterianas.**

De acuerdo con Martorell *et al.* (2015) las posibilidades de que la infección como tal sea una causa directa en la patología de HS son reducidas, ya que son mucho más factores que afectan a los pacientes y no solo los patógenos. Sin embargo, si se habla del microbioma humano o más conocido como flora microbiana normal, este es un conjunto de microorganismos que viven en el cuerpo humano de una forma simbiótica. Se dice que a lo largo de los años, las diferentes alteraciones que presenta el microbioma se han relacionado con las patologías autoinmunes y aunque se desconoce el papel que juegan los microorganismos en el desarrollo de la HS, es lógico pensar que en una colonización bacteriana que se da por la facilitación de un desequilibrio en los péptidos antimicrobianos se logre encontrar un factor que ayude a que se produzcan citocinas por la identificación de diferentes patógenos por los receptores de los macrófagos llamados Toll-like, así como un estímulo que favorezca la cascada inflamatoria.

Los péptidos antimicrobianos por lo general se liberan cuando el organismo reacciona ante una amenaza de patógenos es una respuesta inmune del cuerpo. Estos son secretados en muy grandes cantidades por las células de queratinocitos ante estas amenazas microbiológicas invasivas. Poseen diversas funciones no solo de defensa, sino que dan aporte inmunomodulador para producir citocinas, ayudar a la cicatrización de heridas, así como almacenar células inmunes. (Solórzano, 2016)

Por otra parte, García *et al.* (2017) indican que por lo general cuando se les realiza cultivos a las lesiones de los pacientes con HS, predomina el *Staphylococcus aureus* el cual se considera el patógeno principal de la HS, esencialmente en las lesiones más superficiales. Así mismo, se encuentran otros *Staphylococcus* coagulasa de tipo negativo como lo son el *S. lugdunensis*, el cual es un comensal que se encuentra en el tejido tegumentario de cualquier ser humano. Este patógeno se ve principalmente en etapas tempranas y se encuentra en los pliegues de las mamas y los glúteos. Estos microorganismos de tipo anaerobios se consideran invasores secundarios ya que para que se encuentren requieren de lesiones muy recurrentes y algunas veces destructivas para el tejido.

Así mismo, Katoulis *et al.* (2015) realizan un estudio en 22 pacientes con lesiones de HS, donde tomaron muestras mediante aspiración con aguja percutánea directa y se analizaron datos en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, lo que arroja datos significativos con respecto a los microorganismos encontrados. Se determinó que 7 personas (32%) tuvieron resultados negativos de cultivos y los otros 15 pacientes dieron resultados positivos de cultivos (68%). Se encontró un total de 14 bacterias de tipo aeróbico encontradas en 13 muestras de 15 y solo 2 bacterias de tipo anaeróbico. De igual forma, en las bacterias de tipo aeróbico se encontraron que las especies predominantes fueron cuatro aislados de *P. mirabilis*, tres aislados de *Staphylococcus haemolyticus*, dos aislados de *Staphylococcus lugdunensis* y en las de tipo anaerobias solo se encontró un aislado de *Dermacoccus nishinomiyaensis* y un aislado de *Propionibacterium granulosum*.

Se realizaron pruebas de sensibilidad, donde para el *P. mirabilis*, de un total de 4 pacientes uno resultó resistente a ampicilina y otro a la ticarcilona y ampicilina. Una muestra de *Pseudomonas aeruginosa* fue resistente a colistina. Para el *Staphylococcus aureus* arrojó un resultado pansensible; una persona fue resistente a bencilpenicilina para el *Staphylococcus lugdunensis*, y de las 3 muestras aisladas de *S. haemolyticus*, una fue resistente a la eritromicina junto con la fosfomicina, otra a la clindamicina y la tercera presentó resistencia a clindamicina, ácido fusídico y bencilpenicilina. (Katoulis *et al.* 2015)

Tabla 2. Microorganismos encontrados en lesiones de HS, según estudio a 22 pacientes

Paciente No.	Aeróbicos	Anaeróbicos
1	<i>S. haemolyticus</i>	
2	Sin aislamiento	
3	<i>S. lugdunensis</i>	
4	<i>S. haemolyticus</i>	
5	Sin aislamiento	
6	Sin aislamiento	
7		<i>D. nishinomiyaensis</i> / <i>K. sedentarius</i>
8	Sin aislamiento	
9	Sin aislamiento	
10	<i>P. mirabilis</i>	
11	<i>E. coli</i>	
12	<i>S. lugdunensis</i>	
13	<i>P. aeruginosa</i>	
14	<i>P. mirabilis</i>	
15	Sin aislamiento	
16	<i>P. mirabilis</i>	
17	<i>S. aureus</i>	
18	<i>S. haemolyticus</i>	
19	<i>P. mirabilis</i>	
20	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
21	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. granulosum</i>
22	Sin aislamiento	

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de Katoulis *et al.* (2015).

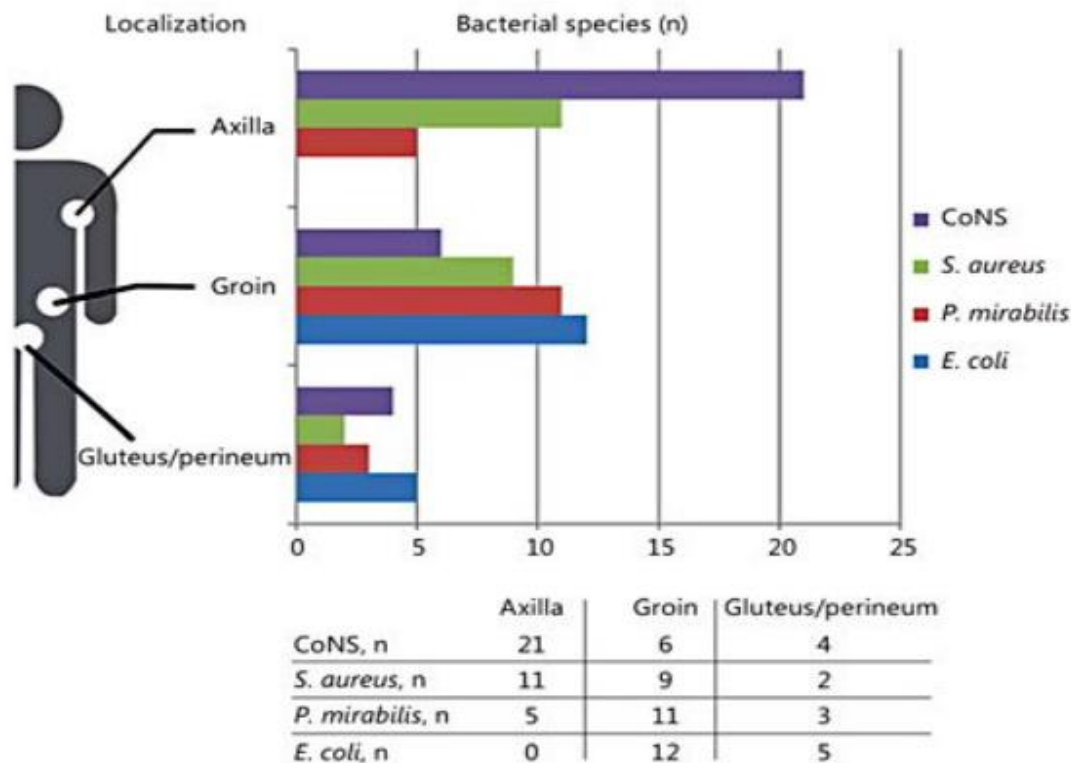
Por otra parte, Hessam *et al.* (2016) realizaron otro estudio sobre el perfil microbiano de las bacterias encontradas en las lesiones de pacientes que padecen HS, en donde se recolectó un total de 113 muestras de 57 hombres y 56 mujeres tomadas de diferentes áreas del cuerpo como la ingle, los glúteos, axilas. De estas 113 muestras se evidenció que había un crecimiento microbiano en 95 de ellas, y ocasionaron 117 aislamientos de diversos microorganismos. En las axilas se daba el mayor crecimiento de monobacterias y cultivos negativos mientras que en la zona de los glúteos se encontró crecimiento polimicrobiano. De estos 117 aislamientos se determinó que un 62% consta de bacterias gram positivo y un 38% de gram negativo y entre las más comunes se encuentran los estafilococos coagulasa negativos (CoNS), *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*.

Tabla 3. Frecuencia de especies de bacterias encontradas en 117 aislamientos de muestras con lesiones profundas de HS

Bacterial isolates	Total, n (%)
CoNS	34 (19.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (5.3)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	7 (4.1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3 (1.8)
Other CoNS	15 (8.8)
<i>S. aureus</i>	22 (12.9)
<i>P. mirabilis</i>	19 (11.1)
<i>E. coli</i>	17 (9.9)
<i>Corynebacterium</i> spp.	11 (6.4)
<i>Enterococcus</i> spp.	11 (6.4)
Viridans streptococci	10 (5.8)
<i>Streptococcus anginosus</i>	5 (2.9)
<i>Streptococcus constellatus</i>	2 (1.2)
Other viridans streptococci	3 (1.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7 (4.1)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	5 (2.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (2.9)
<i>Prevotella</i> spp.	4 (2.3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (2.3)
<i>Porphyromonas</i> spp.	3 (1.8)
<i>Fusobacterium</i> spp.	3 (1.8)
<i>Bacteroides fragilis</i>	3 (1.8)
<i>Finegoldia magna</i>	3 (1.8)
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	3 (1.8)
<i>Citrobacter</i> spp.	2 (1.2)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2 (1.2)
<i>Acinetobacter</i> genomospecies 3	1 (0.6)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (0.6)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.6)

Nota: Hessam *et al.* (2016)

Figura 5. Frecuencia de las especies bacterianas más comunes encontradas en las muestras microbiológicas tomadas de la ingle, los glúteos y axilas



Nota: Hessam *et al.* (2016).

Según las pruebas realizadas de sensibilidad a los antibióticos se observó que las resistencias más potentes fueron a la penicilina G, a la eritromicina, clindamicina, ampicilina y tetraciclina respectivamente. A su vez se determinaron tasas más bajas de resistencia en los antibióticos como la fosfomicina, imipenem, moxifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacino y cotrimoxazol. Por lo tanto, se determina en el estudio que el tratamiento con antibióticos es necesario y se utiliza con frecuencia principalmente en pacientes con lesiones menos profundas. Sin embargo, según las especies de bacterias o flora microbiana encontradas en las diversas lesiones de la patología, se evidenció que son casi las mismas que la flora comensal normal de la piel. (Hessam *et al.* 2016)

Por ende, estos resultados obtenidos apoyan las diversas teorías que enuncian que la incursión de las diversas bacterias comensales de la piel a las lesiones de HS, son más que todo un posible efecto secundario que resulta de la oclusión de los conductos del folículo por la hiperqueratinización infundibular para posteriormente darse un rompimiento del folículo piloso y de este modo dar lugar a una diseminación de bacterias provenientes de la dermis. Asimismo, se puede mencionar que existe la evidencia necesaria para decir que las bacterias tienen un papel importante al inicio de las lesiones y su inflamación, por lo que tratarlas con antibióticos para bajar los niveles de la colonización bacteriana puede llevar a una gran disminución de la parte inflamatoria de las lesiones de los pacientes con HS. (Hessam *et al.* 2016)

Según Rivas y Mota (2003), las bacterias anaerobias son aquellas que solo pueden desarrollarse en ausencia de oxígeno; es decir que cuentan con un metabolismo que produce su energía de modo que las sustancias no requieran de oxígeno; como por ejemplo procesos de fermentación. También necesitan unas condiciones muy bajas de potenciales de redox, y va a variar de una especie a otra la sensibilidad que posean frente al oxígeno. Por otra parte, Pino (2010) indica que las bacterias de tipo aerobio son las que más se encuentran en el entorno y a diferencia de las anteriores, sí necesitan de oxígeno para poder desarrollarse y para la respiración celular.

Cuando se habla de bacterias ya sean Gram+ o Gram-, su diferencia se base más que todo en las características que poseen ambas con respecto a su pared celular. Por ejemplo, el peptidoglucano o también llamado mureína, es de los principales en la pared celular y se encuentra de forma de capa delgada en las bacterias Gram- y con una capa gruesa bien desarrollada en los Gram+. Por otra parte, la membrana exterior de las Gram- está compuesta por polisacáridos los cuales van a actuar como endotoxinas y únicamente están presentes ellas, al igual que el espacio peri plasmático que lo tienen en medio de la superficie externa de la membrana citoplasmática y con la superficie interna correspondiente a la membrana externa; mientras que en las Gram+ no se encuentra. Otras de las principales características es que las Gram+, por medio de la tinción de gram se vuelven de color azul oscuro o violeta gracias a su envoltura celular; en tanto que las Gram- se tiñen de color rojo o rosa. (Mora, 2012)

Tabla 4. Otros factores predisponentes de la HS

Vía de la inflamación	Alteración	Referencia
IL 10	Sobreexpresión de IL-10 en la piel afecta y perilesional. Los niveles de esta citoquina también se relacionan con la actividad de la enfermedad	Micheletti <sup>36</sup> , Gold et al. <sup>37</sup>
IL 17	Sobreexpresión tisular de esta proteína y de mRNA en la HS entre 7 y 30 veces con respecto a piel normal	Van der Zee et al. <sup>29</sup>
IL 12/23	Disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios tisulares realizados	Schlapbach et al. <sup>38</sup>
IL 22	Niveles de mRNA elevados comparados con piel sana, pero proporcionalmente más bajos que en Pso o en dermatitis atópica	Schlapbach et al. <sup>38</sup> , Hofmann et al. <sup>39</sup>
$\beta$ defensina 2	Elevación de su mRNA a nivel tisular en áreas afectas en la HS	Emelianov et al. <sup>41</sup>
Receptores <i>toll-like</i>	Elevación de la expresión de TLR2 (mRNA y proteína) y supresión de otros TLR, especialmente TLR4	Schlapbach et al. <sup>38</sup>
Vía de señalización Notch	Alteración de la supresión que ejerce la vía de señalización Notch sobre el TLR4	Van Der Zee et al. <sup>28</sup> , Van Der Zee et al. <sup>29</sup> , Van Der Zee et al. <sup>30</sup>
Inmunidad celular	Papel desconocido del linfocito T en la HS	Pink et al. <sup>26</sup>

Nota: Martorell et al. (2015)

## Factores desencadenantes de la HS

### Obesidad y sobrepeso.

La obesidad se considera una condición o un factor, en este caso exacerbante, más que desencadenante. Se habla de que esta patología de HS está meramente relacionada con el síndrome metabólico junto con demás enfermedades autoinmunes; por otro lado, la exacerbación también se ve afectada por la oclusión y maceración, así como la irritación. Según evidencia científica se observa que en un 51% de los casos resultan ser pacientes obesos; por ello, estos factores deben mantenerse controlados ya que de esta manera se puede llegar a disminuir la severidad de las lesiones o incluso hacer que su desarrollo no sea tan acelerado. (García *et al.* 2016)

Según Solórzano (2016), hay estudios de tipo intervencional; pero con información limitada. Uno de los casos evidenció que un paciente que perdió 15% de su peso, con un IMC (Índice de Masa Corporal) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> obtuvo una mejora significativa de sus lesiones, lo que respalda la teoría peso-respuesta. Además, según evidencia se dice que la obesidad puede llegar a ser un gran factor de riesgo para la prevalencia de las lesiones de HS, más aún después de atravesar un tratamiento con láser de CO<sub>2</sub>.

### **Tabaco.**

Según García *et al.* (2017), se ha logrado establecer que existe una relación entre el tabaquismo y la enfermedad de Hidradenitis Supurativa. Aproximadamente del 70% al 89% de los pacientes adictos a la nicotina y con Hidradenitis Supurativa presentan una frecuencia e intensidad mayor de la enfermedad que afecta aún más su calidad de vida. Dentro de los mecanismos por los cuales los pacientes fumadores presentan afecciones de HS mayores se encuentran que la nicotina causa una afectación en la quimiotaxis de neutrófilos, por lo cual ocurre una estimulación anormal de la secreción de las glándulas apocrinas debido a que la nicotina estimula de gran manera los receptores no neuronales del neurotransmisor de acetilcolina.

Este mecanismo se ha logrado determinar debido a que desde hace varios años se han llevado a cabo estudios para relacionar la HS al tabaquismo, donde destaca un estudio alemán que determinó que las posibilidades de tener afecciones mayores de HS se incrementaban 9,4 veces más en aquellos pacientes fumadores comparados con los no fumadores o exfumadores. Este factor se determina entonces, como uno de los más preocupantes e importantes para tomar en cuenta a la hora de tratar pacientes con la enfermedad. (Solórzano, 2016)

### **Ropa ajustada.**

Cuando un paciente que padece HS tiene lesiones, el utilizar ropa ajustada puede exacerbar aún más esta patología gracias a la fricción que lleva a que aparezca un absceso y posteriormente su ruptura. Estos pacientes deben utilizar ropa que no sea tallada; debe ser ropa suelta, de algodón preferiblemente, holgada, con el fin de reducir la fricción que causa el simple hecho de caminar un par de minutos con un pantalón muy ajustado al cuerpo o con ropa interior no adecuada ya que se está cerca de los pliegues, principalmente en zona glútea e ingle. Esto genera un gasto mayor de dinero en muchos casos para esta población ya que deben comprar su ropa adaptada a sus necesidades. (Calleja *et al*, 2017)

### **Fármacos.**

Existen diversos medicamentos para tratar la HS, estos pueden ser cutáneos o sistémicos; sin embargo, a lo largo de los años se han reportado efectos adversos, así como fármacos que al tomarlos más bien provocan una exacerbación de la patología presentando un acelerado aumento de brotes y nódulos en las zonas intertriginosas por lo general muy dolorosos y recurrentes que llegan hasta impedir que los pacientes realicen sus actividades diarias e incluso su movilización. Entre los fármacos mencionados están los anticonceptivos orales que presentan en su composición progestinas androgénicas, acetato de medroxiprogesterona intramuscular o incluso levonorgestrel en el dispositivo DIU, así como la isotretinoína, también se ha visto que después de trasplantes renales se ve afectada la patología con el uso de sirolimus. (Calleja *et al*. 2017)

## Epidemiología

La HS es una patología que se encuentra distribuida a nivel mundial. Se puede observar con más frecuencia en los países o lugares con clima tropical y un poco más caluroso; lo que no implica que se dé en diferentes partes del mundo con climas diversos. Según estudios europeos, la prevalencia entre pacientes suele ser de 0.98% hasta un 4%; en cambio en estudios norteamericanos mencionan que puede ser de un 0.13%, y se han reportado informes donde se indica que se puede llegar a un estimado de prevalencia de un paciente por cada 300 o 600. Existe cierto tipo de controversias con respecto a cuál género se ve mayor afectado ya que hay autores que mencionan que cuando se trata de la parte inguinal se ven más afectadas las mujeres y cuando se trata de la parte perianal afecta más a la población masculina. (García *et al.* 2017)

Por otra parte, Martorell *et al.* (2015) realizan una comparación de diversos estudios con respecto a la prevalencia de la patología y mencionan que un estudio realizado en población joven, en los años noventa por Jemec *et al.*, hace referencia a que los valores oscilan entre 1% a 4% de la población danesa. Por otra parte, Revuz *et al.*, en su publicación del 2008 realizan encuestas a población mayor de quince años e indican que los valores de prevalencia se encuentran en 0,97%; al igual que en Estados Unidos, en el estado de Minnesota, en donde un estudio poblacional arrojó resultados de 0.13%.

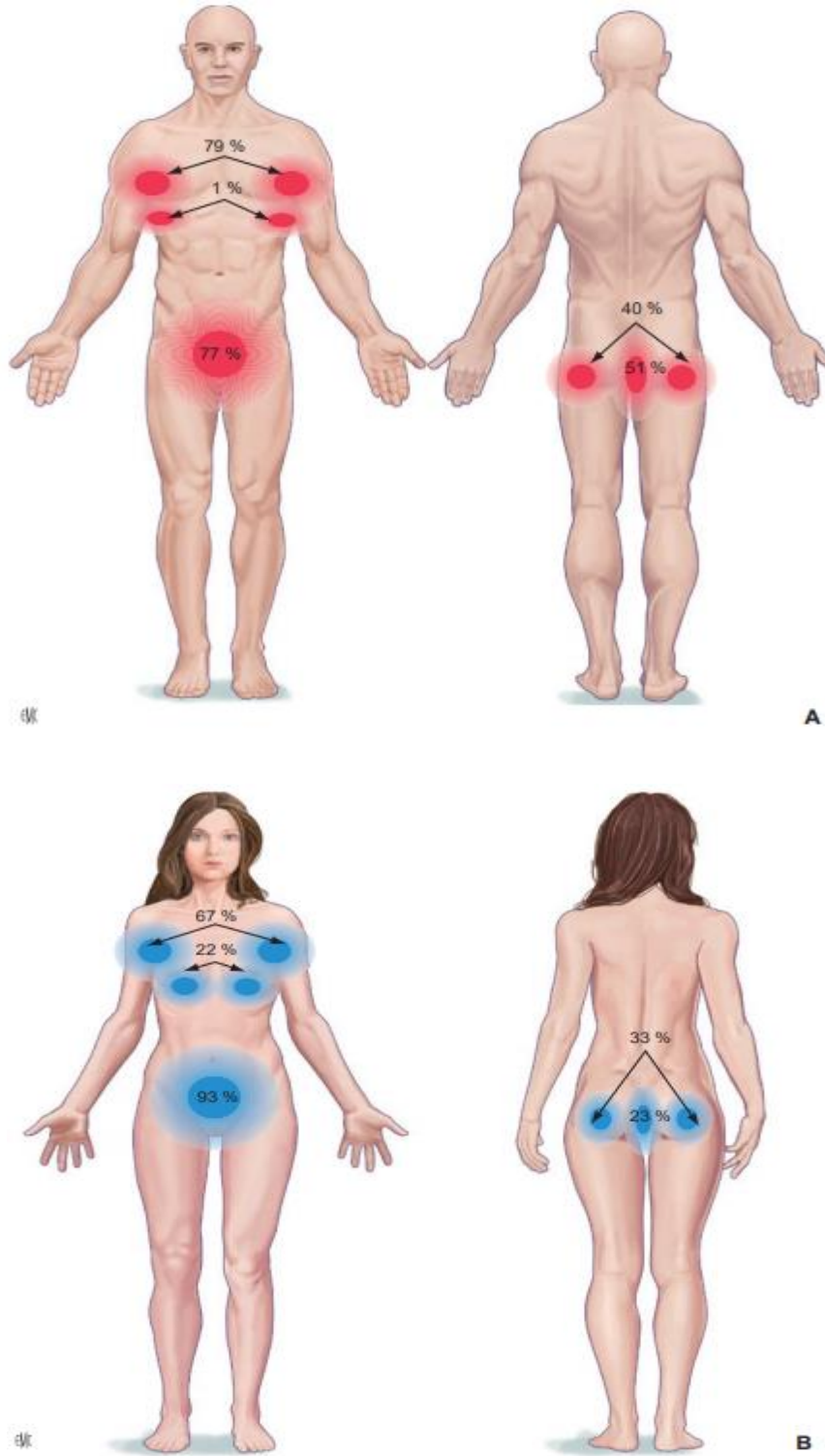
Esta patología, según el género, se logra observar con más frecuencia en mujeres que en hombres con una relación mujer: hombre de 3:1, y según estudios más relevantes los valores oscilan entre 2,6:1 a 3,3:1. Puede dar inicio en etapas de pubertad, aunque no sucede así en toda la población ya que se ha visto que puede prevalecer en la tercera o cuarta etapa de la vida con menos frecuencia. Según datos reportados en las mujeres puede darse una disminución de la patología en sus lesiones cuando se entra a la etapa de la menopausia, por lo cual se dice que en los pacientes masculinos la patología puede durar más años inclusive después de los cincuenta años de edad. Por otra parte, la HS se asocia a diversas comorbilidades desde un punto de vista epidemiológico. En algunos casos estas patologías asociadas pueden compartir algún mecanismo fisiopatológico que tengan en común o bien alguna base de tipo genética, aunque no en todos los casos ocurre de esta manera. (Martorell *et al.* 2015)

Tabla 5. Patologías y comorbilidades asociadas a la HS

Enfermedades asociadas a la hidrosadenitis supurativa	Comorbilidades
<b>Tríada/tétrada de oclusión folicular</b> - Acné conglobata. Acné severo - Celulitis disecante del cuero cabelludo - Sinus pilonoidal	Anemia de trastornos crónicos
<b>Síndrome metabólico</b>	Disfunción renal Amiloidosis sistémica secundaria
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b> Enfermedad de Crohn (más frecuente) Colitis ulcerosa	Carcinomas epidermoides-coinfección por VPH
<b>Trastornos autoinflamatorios</b> - SAPHO - PAPASH - PASH - Pioderma gangrenoso	Depresión y ansiedad Repercusión sobre la calidad de vida
<b>Oligoartritis asimétrica/espondiloartropatía seronegativa</b> Queratitis intersticial y uveítis inflamatoria	
<b>Otras asociaciones infrecuentes/casos aislados</b>	
Enfermedad de Behçet	Enfermedad de Fox-Fordyce
Enfermedad de Dowling Degos	Paquioniquia congénita
Síndrome KID	Síndrome de dolor regional complejo tipo 1

Nota: García *et al.* (2016)

Figura 6. Frecuencia de la afectación de lesiones de HS según género. A: hombre, B: mujer.



Nota: Revuz, (2015)

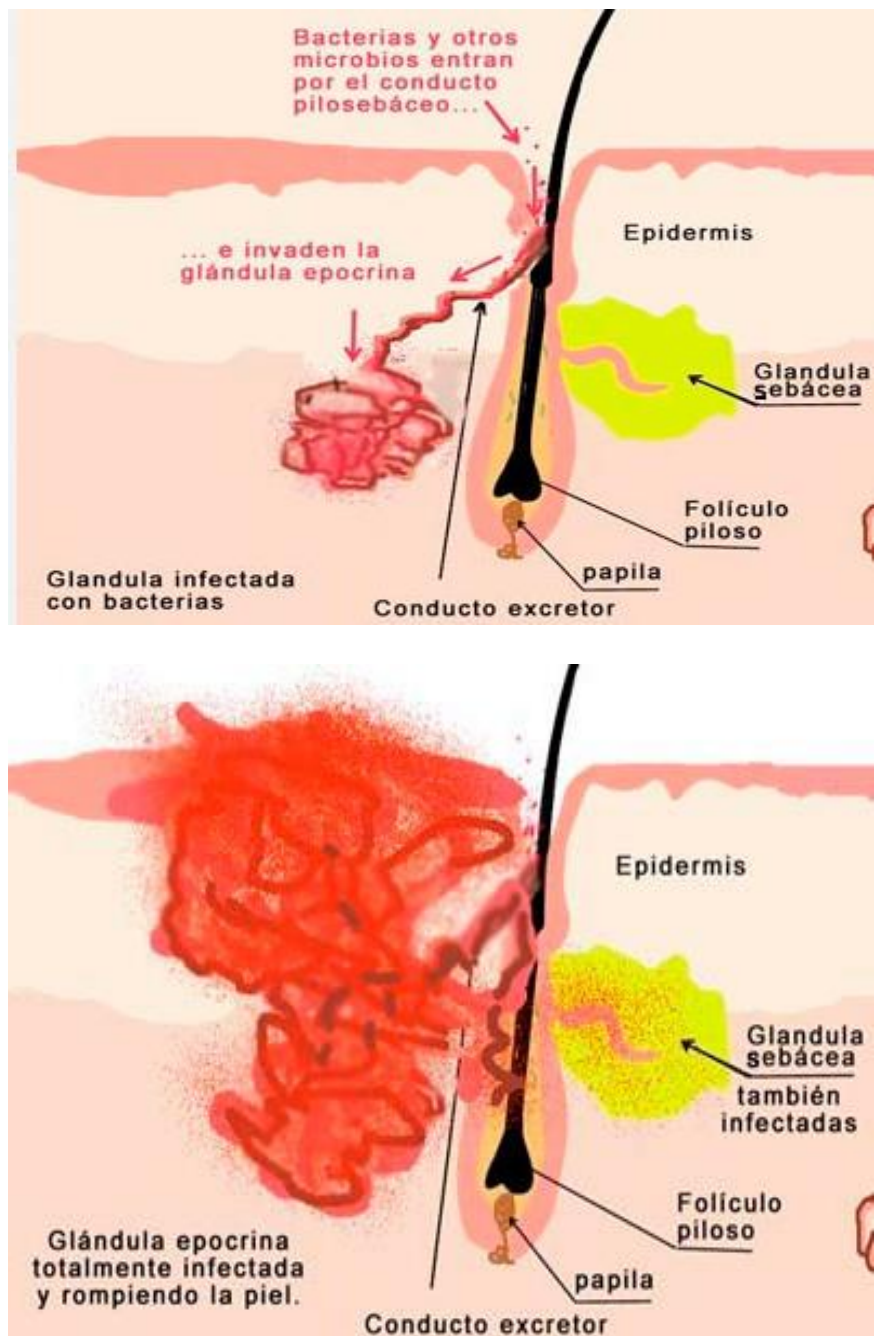
## **Fisiopatología**

La fisiopatología de la HS comienza con una hiperqueratosis para luego dar lugar a una oclusión folicular que ocasiona una dilatación de la unidad pilosebácea y una ruptura que descarga contenido hacia la dermis; por lo cual, libera una reacción inflamatoria secundaria que integra a las diversas interleucinas como la IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 y IL-23, además del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la liberación de otras citoquinas que desencadena un proceso de inflamación dando como resultado una formación de abscesos y fistulas cutáneas. Del mismo modo, estos abscesos dan lugar a una infección secundaria para una colonización bacteriana con un aumento de las lesiones inflamatorias de la piel e infecciones más recurrentes. (Quesada, Fung, Medina, 2020)

Por otra parte, Prens y Deckers (2015) mencionan que en la piel no afectada de los pacientes que padecen HS hay un estado inflamatorio que es subclínico, el cual empieza a presentar una respuesta anormal de los queratinocitos con las bacterias que están de forma comensal en la piel y genera una producción infrecuente de las citocinas y del AMP. Se atraen los inmunocitos y estos inician una secreción de citocinas y quimiocinas de carácter inflamatorio, por lo cual reacciona el epitelio folicular volviéndose hiperplásico y se da una queratinación del infundíbulo para provocar una oclusión folicular y terminar en un absceso.

Las personas fumadoras son más propensas a desencadenar estas lesiones ya que la nicotina, así como la señalización deficiente del Notch, favorecen este desarrollo de la hiperplasia epidérmica y de los abscesos. Estos últimos se abren y dan lugar a una expulsión de microorganismos y de queratina que va directo a la dermis lo cual permite una destrucción pilosebácea y demás estructuras que lleva a una condición crónica caracterizada por tener una dermis con una serie de infiltrados densos, abscesos subcutáneos, células de mayor tamaño, posible extensión de fibrosis además de tractos sinusales, los cuales son de los síntomas más marcados en la HS y los más resistentes a los diversos tratamientos. (Prens y Deckers, 2015)

Figura 7. Incurción de microorganismos a las lesiones de HS



Nota: Silva, (2016)

## **Clínica y Morbilidad del paciente con HS**

Revuz, (2015), hace referencia a la patología de HS e indica que la enfermedad por lo general aparece a los inicios de la pubertad, o en la segunda o tercera década de la vida de los pacientes. Se han observado pocos casos aislados donde da indicios después de los sesenta años de vida. Es una enfermedad de carácter extraño y su proceso de diagnóstico suele retrasarse hasta en ocho años por el desconocimiento en muchos casos de los profesionales de salud como médicos cirujanos, e inclusive de dermatólogos. Por lo general, en los primeros años de la aparición de lesiones suele ser mal diagnosticada o confundida con demás patologías que la tratan erróneamente y se induce un desarrollo más acelerado de la mismo; o por otro lado, en muchos de los casos se ha visto que los mismos pacientes suelen realizarse un autodiagnóstico por internet.

Por otra parte, la HS en sus inicios aparece como un tipo de nódulo subcutáneo el cual puede abrirse y provocar un absceso muy profundo que causa mucho dolor e inflamación; asimismo drenan una secreción con mucha pus y con olor desagradable, todo esto lleva a una extensión de fibrosis y queratinización; puede existir presencia de comedones dobles por lo general en las zonas con mayor cantidad de glándulas apocrinas como lo son las axilas, los glúteos, la ingle e inclusive en la zona mamaria en especial en mujeres, así como también en zonas donde hay folículos que dependen de los andrógenos. Las zonas con mayor prevalencia de lesiones es la perianal con 74% de frecuencia, donde se pueden encontrar quistes pilonidales hasta en un 30% de los casos, además las lesiones que se encuentran en esta zona llegan a confundirse y provocar un mal diagnóstico con enfermedad de Crohn. (Herane & Cabrera, 2012)

Las manifestaciones que posee la HS son de carácter heterogéneo, con lesiones profundas y dolorosas, se observan los dobles comedones, que se dice que en los niños se encuentran por lo general en los pliegues de las piernas y se consideran unos probables precursores para el desarrollo de más lesiones. Cuando estos pacientes empeoran, su dolor aumenta, así como sus supuraciones y en mujeres suelen verse más afectados los días anteriores a la menstruación. (Lindhardt *et al.* 2019).

Aunque no es frecuente, se menciona que cuando las lesiones se producen en niños es porque se asocia con una mayor susceptibilidad genética; es decir que alguien en la familia del niño padezca la enfermedad. Las lesiones al encontrarse en zonas como la ingle, perianal o glútea y al ser muy dolorosas y malolientes pueden llevar al paciente a una afectación de su vida sexual y de sus labores diarias, y así generar una depresión o un cuadro de ansiedad, puede llegar a ser una condición discapacitante y de estigma social. (Lindhardt *et al.* 2019).

Asimismo, Martorell *et al.* (2015) hace referencia a que en el 2013 Canoui-Poittrine *et al.*, delimitaron tres fenotipos en la enfermedad de HS. El primero son los pacientes LC1 cuyas lesiones se caracterizan por estar en las axilas y las mamas las cuales poseen más riesgo de tener cicatrices hipertróficas; posteriormente se encuentran los pacientes con el fenotipo LC2, llamado folicular donde se asocian las lesiones a comedones y sinus pilonidal; además se observaron lesiones en las orejas, la espalda y el área de las piernas, principalmente en hombres que eran fumadores y con enfermedad más grave. Finalmente, se encuentra el fenotipo LC3 que describe las lesiones en zona glútea. En los últimos años se habla de un nuevo fenotipo de HS muy fulminante que se ha observado principalmente en hombres de origen afrocaribeño, por lo cual llegan a la conclusión de sugerir que se tomen en cuenta estos fenotipos para un adecuado tratamiento individualizado de cada paciente.

### **Manifestaciones Clínicas**

La HS es una patología que puede afectar múltiples áreas del cuerpo, principalmente aquellas que se encuentran con mayor cantidad de glándulas sudoríparas. Cada paciente va a ser diferente y puede presentar distintos tipos de lesiones que se clasifican en primarias, secundarias y terciarias.

#### **Lesiones primarias.**

Consisten en la aparición de nódulos solitarios muy dolorosos, los cuales puede permanecer sin presentar ningún cambio hasta por meses, o cambios esporádicos con un poco de inflamación. Estas lesiones por lo general no suelen considerarse características de la patología por lo que los médicos acostumbran a realizar un diagnóstico erróneo de la HS confundiéndola con abscesos comunes o forúnculos, dando así un tratamiento erróneo. Estos nódulos se encuentran en lo más profundo de la hipodermis por lo que provocan un dolor intenso. (Herane & Cabrera, 2012)

Del mismo modo, según estudios , un 50% de los pacientes presentan diversos síntomas entre 12 a 48 horas anteriores a su ruptura, tales como ardor, sensación de quemadura, calor o hiperhidrosis. Tienen un estimado de duración entre 7 a 15 días en los cuales puede abrirse o permanecer cerrado con múltiples apariciones inflamatorias, lo que conlleva a la formación de un absceso que puede drenar secreción purulenta y fétida y estas infecciones recurrentes pueden llevar a una confusión con úlceras o granulomas. Por ello, se vuelve necesario un adecuado diagnóstico diferencial. (Herane & Cabrera, 2012)

Figura 8. Lesiones primarias en la HS un absceso aislado



Nota: Calleja *et al.* (2017)



Nota: Nassar y Revuz, (2008)

### **Lesiones secundarias.**

Estas lesiones, por lo general, se dan por un estado repetitivo de abscesos provenientes de las lesiones primarias, lo cual lleva a la conducción de una fistula con una supuración continua con contenido purulento, seroso con sangre y ya colonizado por bacterias. En estas lesiones ya se puede observar más de un orificio con distintos túneles que se comunican entre sí, y que son difíciles de tratar con medicamentos. Por lo general requieren de cirugía, y en ciertos pacientes se pueden observar úlceras o granulomas piogénicos. Se puede dar una cicatrización por fibrosis principalmente en las axilas. Por lo general, aquí las lesiones ya se encuentran activas y las cicatrices que se observan son lesiones pasadas que ya se cerraron, de igual forma los puntos que se pueden ver son negros ya sean multiporos o solo un poro. (Revuz, 2015)

Figura 9. Lesiones secundarias: cicatrices y fístulas



Nota: Calleja *et al.* (2017)



Nota: Areosa *et al.* (2017)

Figura 8. Una fístula aislada



Nota: Revuz, (2015)

Figura 9. Secuelas de los comedones



Nota: Revuz, (2015)

### **Lesiones terciarias.**

En estas lesiones ya no se encuentra ningún comedón cerrado, todos están abiertos y poseen de uno a múltiples orificios foliculares con amplios túneles, causan menos dolor e inflamación y por lo general secretan menos fluido purulento con sangre, se puede dar algún tipo de remisión, y sobre todo no se observan adenopatías regionales. En esta patología no suelen hacerse biopsias más que todo depende del paciente y lo que el médico considere pertinente ya que no son útiles ni para diagnóstico ni para los fines terapéuticos. (Herane & Cabrera, 2012).

Figura 10. Lesiones terciarias con cicatrización.



Nota: Revuz, (2015)



Nota: Mayo, (2019)

### Diagnóstico

Pedraz & Daudén (2008) indican que no existe una prueba específica de diagnóstico, sino que este se basa principalmente en el aspecto de sus lesiones y su ubicación, como la cicatrización, la recurrencia en las zonas con más glándulas sudoríparas como axilas, zona mamaria, ingle; sin embargo, hay pacientes que han presentado estos síntomas en demás zonas del cuerpo, el diagnóstico se dificulta con las primeras lesiones que suelen ser inespecíficas como prurito, eritema o la hiperhidrosis, suelen venir acompañadas de dolor, inflamación o supuraciones principalmente cuando hay presencia de nódulos o de abscesos. Conforme la enfermedad avanza, estas cavidades suelen aumentar de tamaño y forman una red por debajo de la piel creando una fibrosis; todas estas lesiones son un punto clave para el diagnóstico de la patología.

Por otra parte, García *et al.* (2016) hacen referencia a que la patología de HS es predominante en muchos pacientes hoy en día. Sin embargo, la demora en el diagnóstico sigue siendo un problema grave ya que se puede demorar años y ser diagnosticados de manera incorrecta; por ende, lleva a que la patología se agrave, ya que se suele confundir con forunculosis o abscesos y se les administra un tratamiento erróneo. Por ello, es muy importante realizar todas las preguntas al paciente, ver con qué frecuencia se dan los episodios, si son recurrentes o esporádicos, buscar ciertos signos y síntomas específicos de las lesiones como las cicatrices o los antecedentes familiares ya que en muchos casos es una enfermedad genética.

De otro modo, mencionan que el diagnóstico es únicamente clínico y solo con la dificultad de un diagnóstico o que este resultado sea dudoso, se realizan biopsias o toma de cultivos; de no ser así queda especificado un diagnóstico clínico el cual debe cumplir con 3 aspectos muy importantes aprobados en el 2009 por el congreso de la fundación de HS:

- A. Localizar las lesiones, ya que estas deben presentarse en áreas intertriginosas principalmente en zona inguinal o axilas.
- B. Visualizar cuáles lesiones tiene el paciente, si este presenta nódulos inflamados y muy dolorosos, algún absceso o sinus que se encuentre supurando o bien cicatrices bien marcadas.
- C. La recurrencia y cronicidad de las lesiones, estas por lo general aparecen constantemente y tardar entre 7 a 15 días en cerrar.

## **Ultrasonografía.**

García *et al.* (2017) indican que la ultrasonografía se utiliza como ayuda a un diagnóstico ya que sirve para el estudio de la piel gracias a transductores lineales de alta frecuencia que pueden evitar la deformación geométrica de los planos superficiales, estos dan un mejor resultado de resolución proximal y permiten un aumento de la resolución axial. Se pueden observar datos en la ecografía como:

- Un engrosamiento de la dermis que puede llevar a un edema y por lo general a ese nivel puede tratarse de un caso de fibrosis cicatricial.
- Estructuras de tipo redondo u ovaladas, anecoicas o hipoeoicas que al final resultan ser nódulos bien definidos.
- Diversas regiones líquidas interconectadas que se encuentran en la base de los folículos, los cuales se conocen como abscesos.
- Estructuras anecoicas o hipoeoicas que están en forma de banda conectadas entre sí a la base los folículos pilosos.

Del mismo modo, García *et al.* (2017) analizan los resultados obtenidos en diversos estudios de análisis comparativos por Wortsman, Martorell y Segura donde se compara la estadística clínica con la ecografía, lo cual permitió llegar a una conclusión de clasificación satisfactoria. Por esto se utiliza la llamada estadificación ecográfica de Wortsman (sos-hs), en la que se permite evaluar lo siguiente:

- Estadio 1. Colección líquida única y cambios dérmicos. Afecta a un único segmento corporal, sin trayectos fistulosos.
- Estadio 2. Dos a cuatro colecciones líquidas o un único trayecto fistuloso, con cambios dérmicos que afectan dos o más segmentos corporales.
- Estadio 3. Cinco o más colecciones líquidas, dos o más trayectos fistulosos que afectan tres o más segmentos corporales.

### **Diagnóstico diferencial.**

Con respecto al diagnóstico diferencial, este se debe realizar primeramente en comparación con la enfermedad de Crohn, ya que las lesiones perianales están presentes casi en un 5% de los casos en pacientes, lo que hace que la HS, junto con la enfermedad de Crohn, sean casi indistinguibles e inclusive existen estudios donde se comprueba que ambas patologías en algunos pacientes se encuentran juntas. (Pedraz & Daudén, 2008)

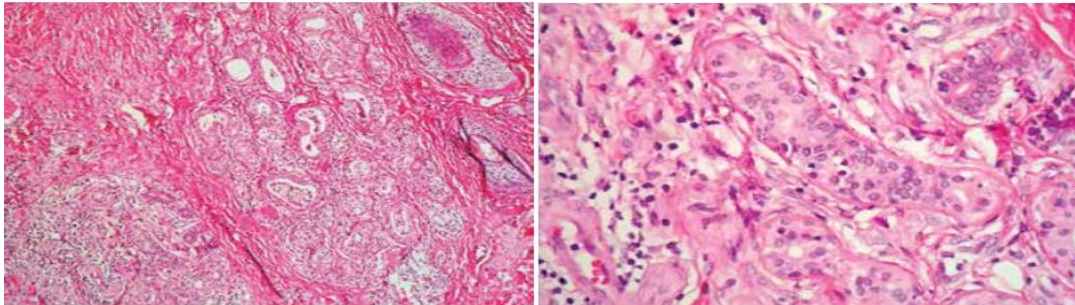
Sin embargo, Herane & Cabrera (2012) indican que el diagnóstico diferencial de la HS es muy extenso y según lo que indiquen las lesiones del paciente, puede ser rápido o tardar mucho tiempo en determinarse. Se pueden establecer ciertos factores como a qué edad se presentaron las primeras lesiones, dónde se localizan, qué tanta resistencia a los antibióticos se ha presentado, ausencia de fiebre y cicatrización. De acuerdo con estos signos, se clasifica en dos grupos y de esta manera realizar un diagnóstico diferencial adecuado:

- Lesiones tempranas: este diagnóstico diferencial debe realizarse en comparación con patologías como el: “acné, carbunco, celulitis, erisipela, blastomicosis cutánea, quistes dermoides y pilonidales, linfadenopatía, quistes de la glándula de Bartolino, esteatocistomas múltiples, absceso perirrectal” (Herane & Cabrera, 2012, p.7).
- Lesiones tardías: en estas lesiones su diagnóstico diferencial es más complejo y se compara con patologías como: “actinomicosis, fístulas anales y vulvovaginales, enfermedad por arañazo de gato, granuloma inguinal, absceso isquiorrectal, linfogranuloma venéreo, sífilis noduloulcerativa, enfermedad pilonidal, absceso tuberculoso, tularemia” (Herane & Cabrera, 2012, p.7).

### Diagnóstico anatomopatológico.

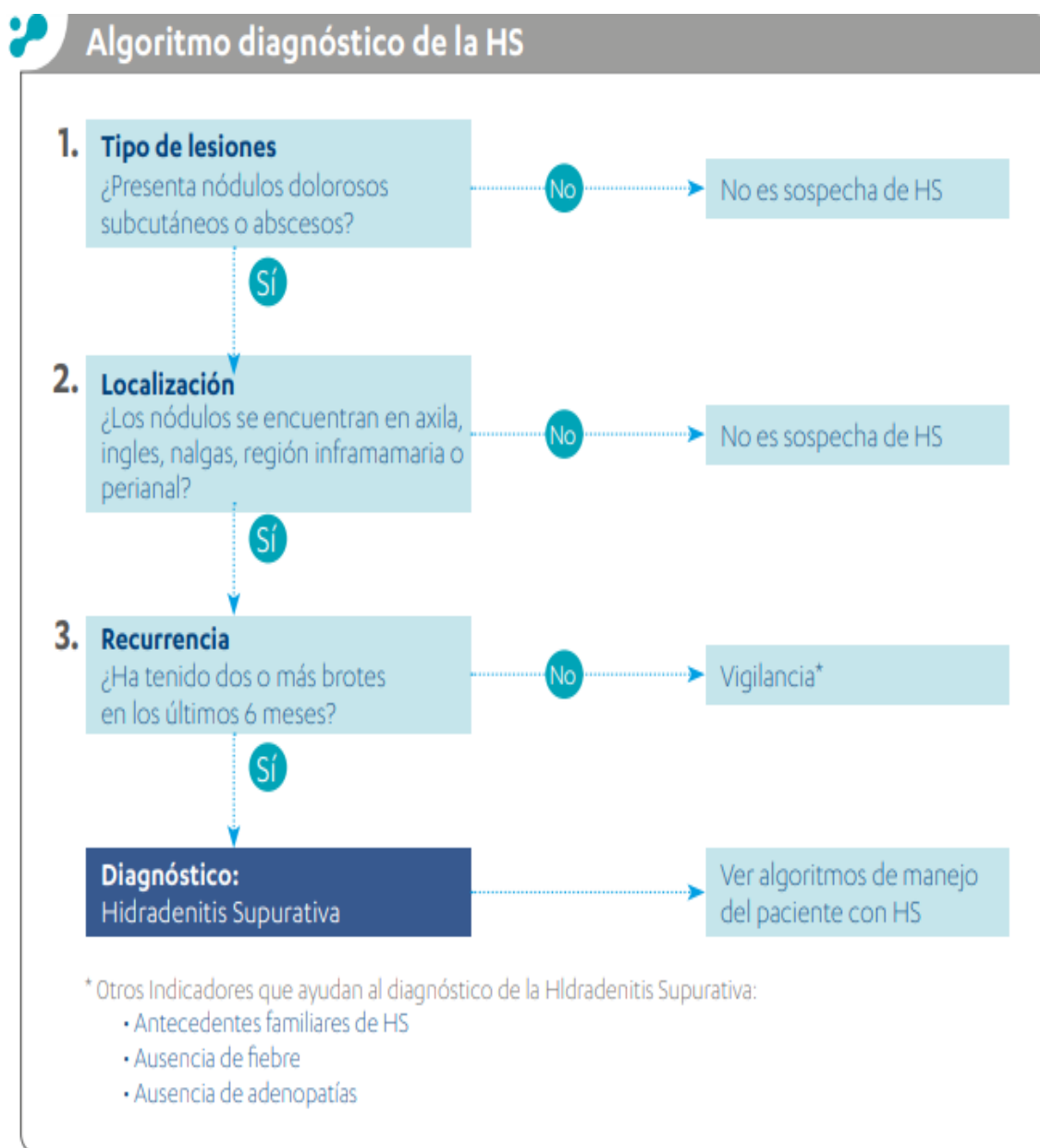
El estudio de anatomía patológica no se considera necesario para determinar un adecuado diagnóstico de la HS. Sin embargo, cuando se está en la etapa temprana de las lesiones se puede observar ciertos cambios inflamatorios espongiiformes debajo de la zona del infundíbulo y el infiltrado que se encuentre suele venir acompañado de neutrófilos histiocitos y linfocitos, además, se puede observar oclusión por una capa de queratina y la dilatación del folículo piloso. Por otra parte, en las etapas más cónicas de la patología se observa sobre la dermis mayor cantidad de células inflamatorias, de un tamaño masivo, sinus, abscesos que dan lugar a una fibrosis bien marcada. Estos tractos de fistulas es uno de los signos más marcados de la HS. (Pedraz & Daudén, 2008)

Figura 11. Apocrinitis, con infiltrado mixto de neutrófilos y linfocitos



Nota: García *et al.* (2017)

Tabla 6. Algoritmo para la ayuda del diagnóstico de la HS



Nota: Calleja *et al.* (2017)

Tabla 7. Preguntas que se deben hacer al paciente para facilitar el diagnóstico de HS

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Algún familiar tiene los mismos síntomas?</li> <li>2. ¿Las lesiones recurren en los mismos sitios?</li> <li>3. ¿Es fumador?</li> <li>4. ¿Empeora antes de su periodo menstrual?</li> <li>5. ¿Ha recibido tratamiento? ¿Hubo mejoría?</li> <li>6. ¿Ha tenido fiebre?</li> <li>7. ¿Tiene otras infecciones?</li> </ol>
<p>Normalmente, los pacientes con HS responden sí a las preguntas 1 a 4 y no a las 5 a 7.</p>
<p>Fuente: adaptado de Jemec.<sup>20</sup></p>

Nota: García *et al.* (2017) citando a Jemec *et al.* (2006)

### Modelos de clasificación clínica en la HS.

En la HS existe una serie de diversos modelos de clasificación y de estadificación para valorar esta patología. Se pueden encontrar de tipo cualitativo como la estadificación de Hurley y cuantitativo como la Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA), Sartorius y Sartorius modificados y el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR). (Solórzano, 2016)

Para la práctica clínica la que más se utiliza es la estadificación de Hurley la cual fue propuesta en 1989 por el mismo Hurley. Es sencilla de usar y estadifica a los pacientes en tres diferentes grupos de gravedad; sin embargo, no es tan exacta y posee ciertas limitaciones como que no da un número de zonas afectadas ni de lesiones de HS, y se basa más que todo en cicatrices y fístulas, las cuales pueden ser variables en cada paciente; por lo que se considera poco útil en comparación con las demás. (Solórzano, 2016)

### *Escala de Hurley.*

Según Herane & Cabrera (2012), el sistema Hurley describe tres estadios clínicos distintos:

- Estadio I: se caracteriza por la presencia de uno o más abscesos. No existen tractos fistulosos ni cicatrizaciones defectuosas.
- Estadio II: existen abscesos separados unos de otros en forma recurrente. Escasos tractos y cicatrices distróficas.
- Estadio III: múltiples abscesos, tractos fistulosos y cicatrices distróficas.

Dentro de estos estadios de Hurley, el estadio I corresponde al más común y el que aparece en los pacientes con mayor frecuencia con un valor de 65%, seguido del estadio II, cuyos pacientes por lo general presentan mayor número de lesiones e inflamación y cuentan con un 31% de prevalencia en este estadio. Finalmente, los pacientes en el estadio III corresponden a solo un 4% de los casos. Conforme el paciente presente mayor número de factores de riesgo, mayor será el grado de severidad y la progresión de estas lesiones, como la cronicidad, el índice de masa corporal (IMC) muy elevado y sobre todo dónde estén localizadas las lesiones, ya sea región axilar, zona inguinal y mamaria. (Quesada et.al. 2020)

Tabla 8. Estadificación de Hurley para HS

Estadio	Características de las lesiones	Observaciones (*) de los autores del artículo
Hurley I	Formación aislada o múltiple de abscesos aislados sin cicatrices o fistulas.	Algunos sitios secundarios con inflamación inespecífica, pueden ser confundidos con acné vulgar.
Hurley II	Abscesos recurrentes, una sola o múltiples lesiones ampliamente separadas, con formación del tracto fistuloso (sinusal).	La inflamación frecuente restringe el movimiento y puede requerir cirugía menor como incisión y drenaje.
Hurley III	Múltiples abscesos y fistulas interconectados por toda el área, y presencia de cicatrices.	Se produce inflamación en la zona del tamaño de pelotas de pin-pon.

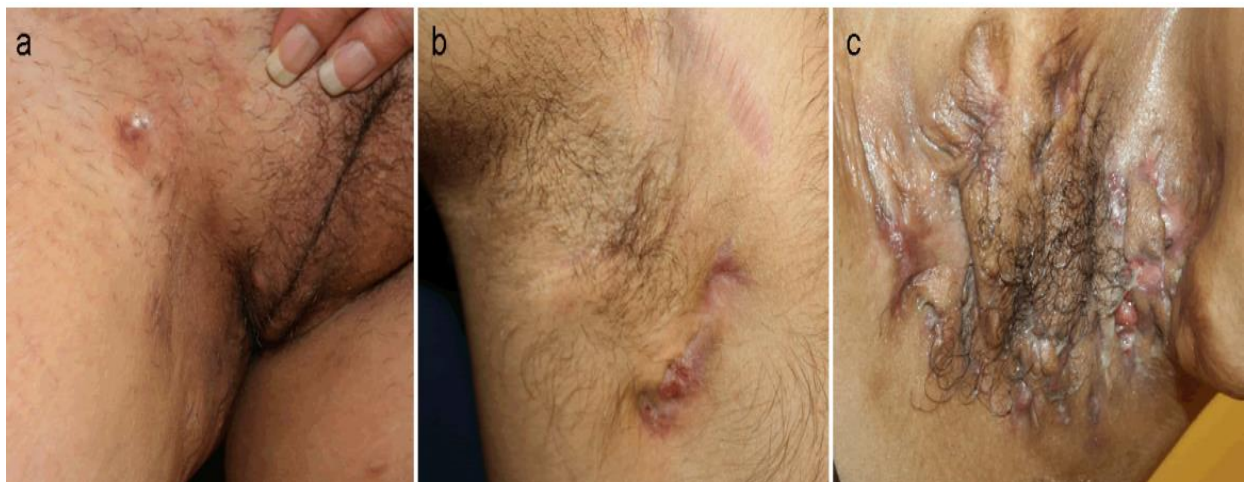
Nota: Areosa et al. (2017)

Figura 12. Estadios de Hurley en pacientes con HS en zona axilar. A: Hurley I, B: Hurley II, C: Hurley III



Nota: Vargas (2017)

Figura 13. Estadios de Hurley en pacientes con HS. A: Hurley I, ingle y labios vaginales mayores, B: Hurley II, axila derecha, C: Hurley III, axila izquierda



Nota: Gill *et al.* (2014)

***Puntuación de Sartorius (Hidradenitis suppurativa score o Sartorius score).***

Unos años después de que Hurley publicara su estadificación, Sartorius y su grupo realizaron una propuesta diferente la cual fue modificada tiempo después por el mismo Sartorius. La primera propuesta se basó en valorar de forma aislada e individual cada zona que estaba afectada por HS, y se otorga un puntaje para cada lesión individual como abscesos, ya sean fístulas drenantes o no drenantes, nódulos de carácter inflamatorio o no y las cicatrices presentes. Se toma en cuenta que cada lesión esté separada por piel; posteriormente, de la suma total se obtiene un valor final que ayuda a poder evaluar cómo reaccionan los pacientes al tratamiento. (Martorell *et al.* 2015)

Con respecto a la modificación realizada a la puntuación original, se sigue tomando como prioridad las zonas afectadas por esta patología, así como la cantidad. La diferencia es que presta más atención a las lesiones, cuánta cantidad tiene cada paciente con respecto a los nódulos y a las fístulas en las zonas como las axilas, la zona glútea y la ingle. Esta estimación se realiza por regiones, donde se obtiene cada puntuación de las áreas específicas y una en general que ayuda a medir cierta mejora de los pacientes en ensayos clínicos y tratamientos.

Los mismos autores recomiendan que sea complementada con una determinación del dolor, y con el número de abscesos que se reporten cada 30 días por parte del paciente. Con respecto a los casos graves de la patología, es más difícil de utilizar, a pesar de que es más útil que la escala de Hurley, ya que al estar las lesiones más unidas es complicado encontrar algo de piel entre cada lesión y separarla; de igual forma que se deja de valorar la zona mamaria. (Martorell *et al.* 2015)

Tabla 9. Clasificación de Sartorius para HS

	NÚMERO	COEFICIENTE	TOTAL
1. Región anatómica afectada			
2. Lesiones <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Abscesos/nódulos</li> <li>◇ Fístulas</li> </ul>			
Distancia mayor entre dos lesiones en cada región o el tamaño si sólo hay una lesión: <5 cm (1 punto), 5-10 cm (3 puntos.) >10 cm (9 puntos). No lesiones activas (0)			
¿Están todas las lesiones separadas por piel sana? En cada región, sí (0 puntos); no (9 puntos)			
<b>Total</b>			
Fuente: Sartorius <i>et al.</i> <sup>22</sup>			

Nota: García *et al.* (2017) citando a Sartorius *et al.* (2003)

Tabla 10. Puntuación de Sartorius modificada por Sartorius

	NÓDULOS O FÍSTULAS	DISTANCIA MÁXIMA	HURLEY III SÍ/NO
Axila derecha			
Axila izquierda			
Ingle derecha			
Ingle izquierda			
Región glútea derecha			
Región glútea izquierda			
<p>Anotar puntuación obtenida por el médico:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Número de zonas afectadas.</li> <li>Número y gravedad de las lesiones: nódulos 1; fístulas 6.</li> <li>Distancia entre dos lesiones relevantes, separadas por piel sana o tamaño en lesiones únicas: &lt;5 cm = 1; 5-10 cm = 3; &gt;10 cm = 9.</li> <li>¿Las lesiones se encuentran claramente separadas por piel sana? Sí = 0; no (Hurley iii) = 9.</li> </ol>			
<p>Informado por el paciente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Número de forúnculos en el último mes.</li> <li>Dolor de la lesión más sintomática: evaluación con la escala visual analógica.</li> </ol>			
Fuente: información modificada de Martorella <i>et al.</i> <sup>12</sup> y Sartorius <i>et al.</i> <sup>22</sup>			

Nota: García *et al.* (2017) citando a Sartorius *et al.* (2003) y Martorella *et al.* (2015)

***Evaluación global efectuada por el facultativo (Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment).***

Este es uno de los modelos con más actualidad, y se utiliza principalmente en ensayos clínicos de manera cuantitativa para evaluar cómo los pacientes presentan respuesta a los tratamientos que se les administra. Su función es clasificar la gravedad de la patología en seis diferentes categorías donde se toma en cuenta el total de abscesos, los nódulos que presentan inflamación, así como los que no la tengan y se suman todas las zonas afectadas. Es muy fácil de utilizar para los profesionales y muy actualizada ya que permite dar un seguimiento individual a cada paciente de su progreso con la patología y sus lesiones, el único problema que presenta es que las zonas se valoran todas en conjunto. (Martorell *et al.* 2015)

Tabla 11. Severidad de la enfermedad, clasificación en 6 grados de HS, Physician Global Assessment (PGA)

Grado	Abscesos/ fístulas	Nódulo inflamatorio	Nódulo no inflamatorio
<i>Limpio</i>	0	0	0
Mínimo	0	0	1 o X
Leve	1	0	
Leve	0	< 5	
Moderado	0	≥ 5	
Moderado	1	≥ 1	
Moderado	2-5	< 10	
Grave	2-5	≥ 10	
Muy grave	> 5		

Nota: Revuz, (2015)

***Respuesta clínica en Hidradenitis Suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response).***

Este modelo se basa principalmente como un parámetro de medición a la respuesta que se obtiene del medicamento para HS por parte del paciente. Busca poder cuantificar la gravedad de la patología y de esta manera identificar un objetivo clínico. Se conoce, según sus siglas, como HiSCR y se define como la reducción en un  $\geq 50\%$  de la cuenta de lesiones de nódulos como abscesos que presenten inflamación, sin que exista un aumento de estas. Es decir, que se tiene como fundamento el recuento de las lesiones proinflamatorias que se presentan en un paciente con HS, en un lapso definido; por ende, se logra establecer qué tanto porcentaje lesiones inflamatorias se reducen en cada paciente ya sea un 50%, 75%, o inclusive un 100% según cada paciente. (Martorell *et al.* 2015)

Tabla 12. Definición de Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)

$\geq 50\%$  de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN)  
No aumento del número de abscesos  
No aumento del número de fístulas drenantes

Nota: Martorell *et al.* (2015)

## Tratamiento de la Hidradenitis Supurativa

De acuerdo con Areosa *et al.* (2017), la HS es una patología que puede estar latente por muchos años a lo largo de la vida de los pacientes que la padecen. Cuando se administra alguna terapia farmacológica a los pacientes, se pretende que estos cumplan ciertos objetivos en el organismo, entre los cuales se pueden mencionar:

- Disminuir la prevalencia de las lesiones, para reducir en lo posible el dolor, su inflamación y supuración.
- Evitar que las lesiones progresen a la conformación de las cicatrices.
- Tratar las cicatrices ya existentes, así como las lesiones, en dependencia a lo que el paciente necesite, ya sea con una terapia farmacológica o con cirugía.

Un diagnóstico a tiempo es de gran importancia, principalmente en pacientes con etapa temprana de la patología, ya que pueden ser tratados de una manera por lo general muy eficaz. Este abordaje terapéutico de los pacientes requiere de un trabajo en conjunto con un equipo de diversas áreas como dermatólogos y enfermeros que poseen especialidad en dermatología, cirujanos e inclusive profesionales en psicología clínica. Se va a determinar la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades que el paciente presente, además del costo, así como la disponibilidad que hay del medicamento; todo esto según cada necesidad individual que el paciente presente. (Areosa *et al.* 2017)

Sin importar qué tan grave se presente la patología, es de suma importancia educar al paciente en su enfermedad. Se debe informar que no es algo que sea por culpa de ellos o por una mala higiene y que no es una enfermedad contagiosa. Aquí es donde se debe brindar un apoyo psicológico que ayuda a mejorar la autoestima de la persona; es muy importante explicarle que debe utilizar ropa holgada que no presente molestias al caminar o ropa interior de algodón ya que esto evita la fricción y se puede evitar una lesión, así como manejar un índice de grasa corporal bajo pues disminuye el progreso de la enfermedad. Además, es de suma importancia el uso de apósitos cuando se tiene una lesión supurando, se debe explicar su uso e indicar que estos deben ser de tipo no compresivo, no utilizar cinta adhesiva sino algo más suave para no generar un mayor roce de la lesión. Estos son cuidados básicos y esenciales para mejorar un poco la calidad de vida de los pacientes afectados por HS. (Areosa *et al.* 2017)

## **Tratamiento tópico.**

Revuz (2015) indica que las lesiones que se encuentran en la HS, por lo general se sitúan en la dermis profunda o en la hipodermis; por esta razón los tratamientos tópicos no se consideran tan eficaces con respecto a la progresión de la patología; sin embargo, los antisépticos tópicos, así como los antibióticos, se utilizan en gran cantidad.

### ***Exfoliantes.***

El único exfoliante que ha presentado efecto ante la HS se reconoce como resorcinol al 15% y se debe utilizar dos veces al día o en el caso que se utilice para mantenimiento se debe usar una vez al día. Tiene propiedades antisépticas, queratolíticas y evita el prurito. Por lo general, se indica en las lesiones constantes y recurrentes de los pacientes que se encuentran en una etapa I o II en la escala de Hurley. Un estudio realizado con 12 mujeres determinó es eficaz para la mejoría del drenaje y favorece la ruptura del absceso, por lo que se disminuye la inflamación y el dolor. Por lo general, es de gran utilidad en los nódulos más superficiales y de tamaño intermedio. Se han reportado casos de reacciones adversas por dermatitis por contacto, así como un riesgo de carácter teórico de posible toxicidad sistémica por una absorción percutánea. (Valdés *et al.* 2017).

### ***Antibióticos.***

La clindamicina tópica es un antibiótico que se encuentra al 1%. Su mecanismo de acción es bloquear la subunidad ribosomal 50s. Se encuentra indicado en lesiones de tipo I o II en la escala de Hurley y se aplica cada doce horas por un rango de tres meses. En un estudio que se realizó a 27 pacientes se observó que funcionó de mejor manera para las pápulas que para los nódulos o los absesos. Por otra parte, este antibiótico ha sido el único que posee estudios aleatorizados y controlados con placebo en el tratamiento de la HS, tal como el estudio doble ciego con 46 pacientes donde se da una comparación entre la clindamicina tópica y la tetraciclina sistémica y no se logró determinar una característica clínica significativa de diferencia entre ambas. Por otra parte, en el estudio con placebo realizado a 30 pacientes se observó que los que recibían tratamiento con el antibiótico tópico obtuvieron resultados favorables en efectividad. (García *et al.* 2016)

## **Tratamiento Sistémico.**

### ***Antibióticos.***

De acuerdo con Valdés *et al.* (2017), los antibióticos se consideran el tratamiento médico principal. Entre las características de la infección, los agentes que predominan son los anaerobios y los coagulasa negativos donde se pueden utilizar antibióticos como betalactámicos, macrólidos, lincosaminas y rifampicina. Se ha visto que la combinación de ciertos antibióticos presenta gran eficacia ante la mejora de los pacientes, tal es el caso de:

- Clindamicina, la cual se administra vía oral con una posología de 300 mg cada doce horas y se asocia a rifampicina oral, 600 mg cada doce horas, por un lapso de diez semanas. Estos antibióticos son los más utilizados como inductor de remisión en la HS, en cualquier etapa de Hurley, por su efecto antiinflamatorio. Como efecto secundario se observan lesiones gastrointestinales.
- Por otra parte, se realizó un estudio en el 2015, donde se obtuvo como resultado una mejora de la patología en la escala de Hurley I de un 100%, en Hurley II un 80% y en etapa de Hurley III un 10% de mejora, con tratamiento simultáneo durante seis semanas de rifampicina 10 mg/kg al día, metronidazol 500 mg cada 8 horas y moxifloxacino 400 mg al día. Se dieron efectos secundarios en ciertos pacientes como hepatitis fulminante y tendinitis.
- Se ha observado que el tratamiento con ceftriaxona de 1 g al día por vía intramuscular durante un lapso de 4 a 6 semanas ha tenido buenos resultados.

### ***Retinoides.***

Del mismo modo, Revuz (2015) indica que en la literatura se encuentran fármacos conocidos como retinoides que han sido utilizados para el tratamiento sistémico de la HS; sin embargo, no todos han tenido éxito, tal es el caso de:

- Isotretinoína, la cual se ha utilizado en gran cantidad de pacientes con HS, o en patologías similares como la de oclusión folicular. Se han realizado dos estudios retrospectivos en 68 y 97 pacientes donde se llega a la conclusión de que no presentan mejoría alguna y existe cierta posibilidad de que la enfermedad llegue a exacerbarse.
- Por otra parte, la acitretina, en un estudio a 12 pacientes dio un resultado favorable. Estos fueron tratados por varios meses, inclusive años con 0.6 mg/kg, y sí se observó una mejora de 6 meses a 4 años; lo que indica resultados positivos, así sea de mejora moderada.
- Con respecto a la alitretinoína, en un estudio con 14 mujeres que fueron tratadas por 6 meses con 10 mg diarios, se observó que un 50% de las pacientes, según la clasificación por Sartorius, mejoraron sus lesiones.

### ***Inmunosupresores y antiinflamatorios.***

Herane y Alarcón (2012) proponen los siguientes inmunosupresores y antiinflamatorios que se han utilizado en la HS:

- Los corticosteroides sistémicos. Se ha descrito que producen cierta mejora clínica gracias a su acción doble de antiinflamatorio e inmunosupresor. A dosis más altas son bastante funcionales sobre todo en lesiones agudas; sin embargo, se reportan efectos adversos y sus resultados son de estado transitorio.
- La ciclosporina es una excelente opción terapéutica en dosis de 3 a 6 mg/kg/día por un lapso de entre cuatro a ocho meses donde se logra observar una mejora al inicio parcial de las lesiones y luego mejoras moderadas. Hace su función gracias a la capacidad de activación sobre las células T y por la supresión de la producción de diversas citocinas.

- Según estudios, la azatioprina llega a producir ciertas mejoras leves cuando se administra a dosis de 2,5 mg/kg/día.
- El metrotexato es un antimetabolito que posee actividad inmunosupresora; sin embargo, utilizado a dosis de 12,5 mg por semana no dio indicios de mejora en los pacientes, por lo que se considera como un fármaco no eficaz en la patología de HS.

### ***Tratamiento hormonal.***

Valdés *et al.* (2017) indican las diversas terapias hormonales conocidas y utilizadas en la HS:

- Acetato de ciproterona, el cual se encuentra asociado al etinilestradiol. Según estudios, se ha logrado obtener disminución de las lesiones en HS a los dos meses; sin embargo, en el momento de disminuir la dosis, las lesiones proliferan de nuevo. Existe un reporte de 18 pacientes que fueron tratados por un periodo de 6 meses donde un 28% presenta cierta mejora, un 22% ningún cambio y un 11% muestra una progresión mayor de la patología.
- En un ensayo cruzado y doble ciego realizado con etinilestradiol 50 mg/norgestrel 500 mg y comparándolo con etinilestradiol 50 mg/acetato de ciproterona 50 mg, se obtuvo que no hay diferencia contra ambas terapias pues la mitad de los pacientes mostraron una remisión de sus lesiones en un año.
- Se realizaron dos estudios con el uso de Finasteride, uno de ellos fue en 7 pacientes con HS, donde como resultado un 42% obtuvo una mejora significativa de sus lesiones prácticamente sanos, y el resto experimentó una reducción de la supuración, así como de la inflamación. El segundo ensayo fue realizado con una población pediátrica de 3 niños, donde se evidenció una reducción amplia en sus lesiones más graves.
- Se estableció que, por lo general, una terapia hormonal combinada con una serie de antibióticos puede dar un mejor resultado en la reducción de las lesiones de esta patología.

### ***Otros tratamientos.***

Gluconato de cinc es una sal cuyo principal efecto es ser un inmunorregulador, lo que lo hace que se utilice con gran éxito para tratar las verrugas vulgares. Se ha observado que la dosis de 90 mg al día por un lapso de tres meses se ha logrado disminuir en pacientes con HS, gran parte de sus lesiones ya sean leves o moderadas, y se han reportado como efectos más graves los gastrointestinales. (Martínez *et al.* 2017)

La metformina es un medicamento que se consideran de gran utilidad en la HS. Se realizó un estudio de tipo prospectivo a 25 pacientes no diabéticos en un lapso de 24 semanas, en dosis de 500 mg al día o 1500 mg al día, de los cuales 18 de estos presentaron gran mejoría de sus lesiones, 7 pacientes lograron reducir las lesiones en un 50% según la clasificación de Sartorius. Se cree que su efecto se da por la disminución de los niveles de insulina en sangre, así como por la pérdida de peso. (Martínez *et al.* 2017)

La Dapsona es una clase de sulfona que tiene como función suprimir la migración de los neutrófilos y de esta manera bloquear la adherencia a los anticuerpos, como una acción que regula la respuesta inmune. En un estudio realizado entre 4 a 12 semanas en dosis de 25 y 150 mg al día se obtuvo como resultado la remisión de las lesiones en 5 pacientes, los cuales permanecieron con dosis de mantenimiento entre 50 a 150 mg al día, y no tuvieron reincidencia de sus lesiones por al menos dos años. (García *et al.* 2017)

Tabla 13. Niveles de evidencia sobre las diferentes alternativas terapéuticas en la HS

Fármaco	Nivel de evidencia	Observaciones
<i>Tópicos</i>		
Resorcinol tópico al 15%	Ila	
Clindamicina tópica	Ib	Ensayo controlado frente a tetraciclina oral
<i>Sistémicos</i>		
Clindamicina asociada a rifampicina	IV	Todos los estudios son series de casos
Acitretina	IV	Serie de casos prospectiva y retrospectiva
Isotretinoína	Estudio retrospectivo	No recomendado por malos resultados en eficacia
Infliximab	Ib	Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego de diseño cruzado
Adalimumab <sup>a</sup>	Ib	Dos ensayos de fase III (PIONNER I y PIONNER II).
Etanercept	Ensayo abierto prospectivo	No recomendado por malos resultados en eficacia
Ustekinumab	IV	Serie de casos de 3 pacientes y casos aislados
Dapsona	IV	Serie de casos con 24 pacientes
Finasteride	IV	Serie de casos
Ciclosporina	IV	Casos aislados

<sup>a</sup> Indicación aprobada por la EMA.

Nota: Martínez *et al.* (2017).

### Tratamiento quirúrgico.

Con respecto a los tratamientos quirúrgicos en la HS, no existe evidencia de algún otro tratamiento que no sea la cirugía para modificar el curso de las lesiones. Es de suma importancia que antes de pensar en este tratamiento se valoren ciertos factores como dónde se encuentran las lesiones, qué tan extensa se encuentra la patología, y si la persona está en fase aguda o crónica de la enfermedad. Siempre se debe administrar un adecuado tratamiento con antibióticos antes de la intervención. Algunos autores reportan que para una intervención en la zona perianal se recomienda realizar una colostomía para así poder reducir ciertas posibles infecciones posteriores. (Pedraz y Daudén, 2008)

Este procedimiento quirúrgico requiere ser planeado con mucha cautela ya que solo así se pueden evitar las recurrencias de la enfermedad. Sin embargo, la cirugía no puede garantizar una remisión del 100% de las lesiones ni que no vuelvan a salir en el paciente, principalmente donde hay más glándulas sudoríparas. Entre los estudios con mayor rango quirúrgico se encuentra uno con 82 pacientes a los cuales se les practicó 118 incisiones. Se vio recurrencia de la enfermedad en zona axilar en un 3%, zona perianal de 0%, ingle 37% y la zona mamaria de un 50% por lo que no se recomienda la cirugía en la zona mamaria. Estas lesiones volvieron a aparecer entre los 3 y los 72 meses luego de la intervención quirúrgica. (Pedraz y Daudén, 2008)

Martorell *et al.* (2015) mencionan que existen varios tipos de procedimientos quirúrgicos entre los cuales están los siguientes:

#### ***Incisión y drenaje.***

Es un procedimiento sencillo que por lo general se realiza en la consulta y que puede producir un alivio rápido y seguro de los abscesos. Se realiza con un sacabocados de unos 5 a 7 mm, donde se hace una ruptura profunda sobre lo que es la unidad pilosebácea para que este logre drenar. Tiene como objetivo sacar los restos de la glándula sebácea en la cual existen células que generan las fístulas, y según datos las recurrencias se dan en pocos casos.

#### ***Deroofing.***

Esta es una técnica rápida y sencilla que de igual manera se puede dar en la consulta. Se realiza con una sonda, la cual va entrando poco a poco en el nódulo y se retira el tejido con un bisturí, por lo que se queda expuesto el tejido y se puede dar su curación. Se utiliza más que todo en escala de Hurley I o II, con buenos resultados. Por lo general, en un 17% de los pacientes estas lesiones vuelven a recurrir en un rango de 4 meses.

#### ***Exéresis localizada.***

En esta técnica se pueden encontrar las mismas ventajas antes expuestas en la incisión y drenaje.

#### ***Exéresis amplia.***

Esta técnica se considera la opción más viable con respecto a mejorar el curso de la enfermedad. Se trata de una extirpación con cirugía de toda un área que está afectada. Por lo general, permite tener el control de la enfermedad, inclusive en pacientes con etapa III de Hurley. La incisión

realizada puede reconstruirse con injertos de piel o colgajos, siempre y cuando los márgenes estén correctos y se llegue a lo más profundo de la zona afectada para eliminar correctamente los espirales de las glándulas apocrinas. No llegan a presentarse incidencias; sin embargo, según la evidencia antes mencionada pueden volver a reincidir las lesiones, sobre todo en la zona mamaria.

Tabla 14. Procedimientos quirúrgicos de la HS

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	GENERALIDADES	INDICACIÓN
Incisión y drenaje	De realización sencilla, se puede practicar bajo anestesia local en el consultorio Produce alivio del dolor	Etapas agudas
<i>Punch</i> -desbridamiento	Modificación de la técnica de incisión y drenaje La incisión se realiza con un sacabocados centrada en la unidad pilosebácea inflamada, posteriormente se desbrida por presión y se hace curetaje	Etapas agudas
<i>Deroofing</i> y marsupialización	Esta técnica requiere de la ayuda de una sonda, se hace la transfixión del trayecto fistuloso o del techo de un nódulo. Se retira el remanente con tijera Cierre de segunda intención	Lesiones recurrentes Estadios I y II
Extirpación localizada	Técnica sencilla que se puede llevar a cabo en el consultorio Causa poca morbilidad, pero presenta una alta tasa de recurrencias	Etapas agudas Estadios I y II
Extirpación amplia	El defecto creado puede reconstruirse mediante cierre simple, colgajos locales o libres, injertos, expansores tisulares o simplemente cierre por segunda intención. Márgenes adecuados, el método de reconstrucción no influye en las recidivas y se debe elegir en función de la lesión	Estadios I y II Etapas crónicas

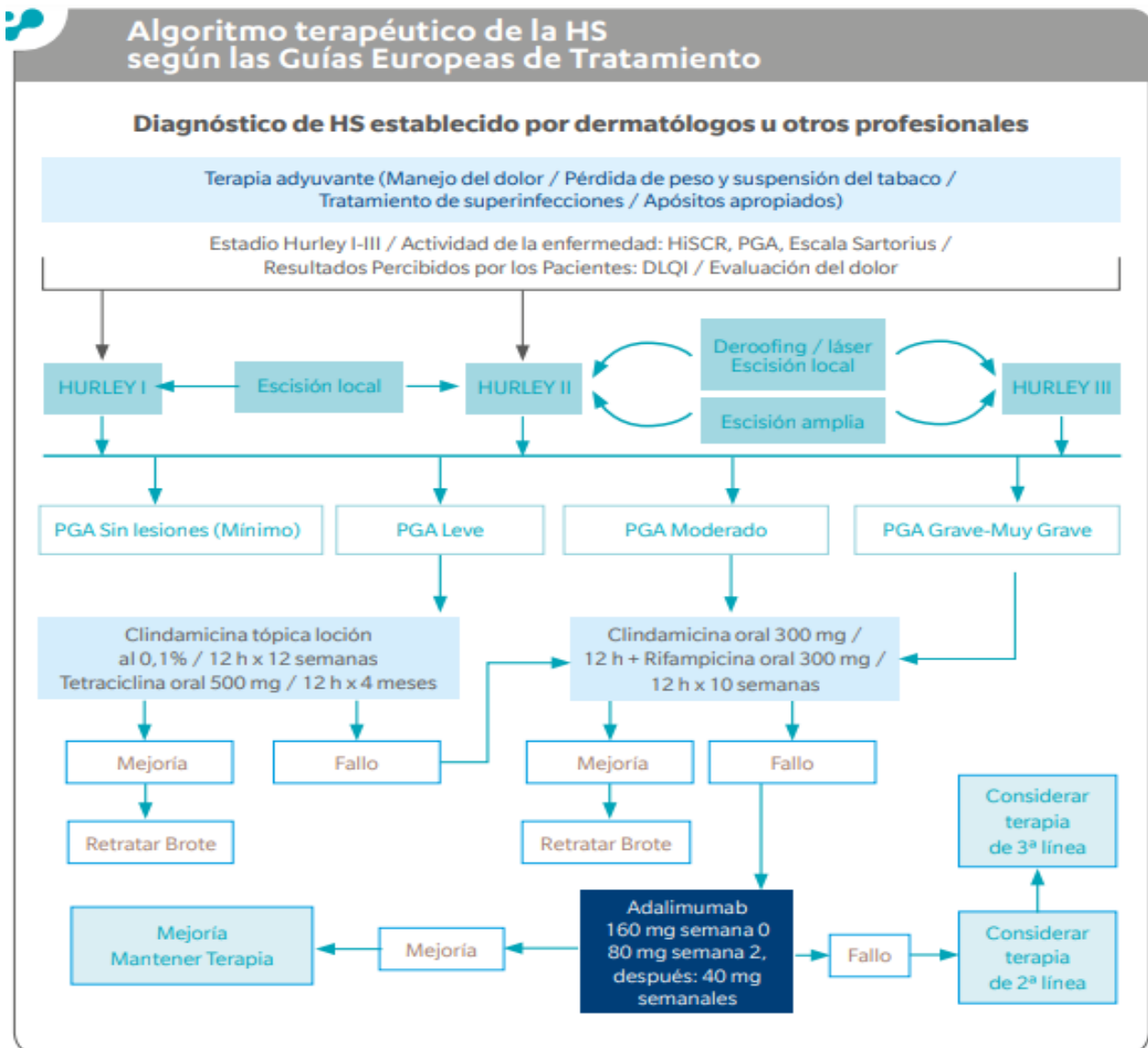
Nota: García et al. (2017)

### **Cirugía láser**

Según Valdés (2017), entre los tipos de cirugía laser con mayor éxito en la HS, se encuentran los siguientes:

- **Láser CO<sub>2</sub>:** este procedimiento se puede utilizar en escala de Hurley I o II. Se dice que todavía no está confirmado que sea superior a la cirugía; sin embargo, su efecto puede llegar hasta la grasa profunda y por ende se reporta bajos casos de incidencia de las lesiones de HS, además sus beneficios se ven reflejados entre las 4 u 8 semanas después del procedimiento.
- **Nd-yag láser:** se realizó un estudio de tipo aleatorizado en 22 pacientes a los cuales se les administró una sesión al mes por un lapso de 4 meses, donde se obtuvo una mejora significativa en un 72,7% de las lesiones de HS. Se ha visto su eficacia en pacientes con grado II en etapa de Hurley.
- **IPL:** Se realizó un ensayo en 18 pacientes, los cuales recibieron un total de ocho sesiones por 8 semanas, donde se obtuvo como resultado una mejora significativa en un 80% de sus lesiones, se evidenció la disminución de la cantidad de nódulos y abscesos, además de la inflamación.

Tabla 15. Algoritmo de tratamiento médico para la HS



Nota: Calleja *et al.* (2017)

## **Agentes Biológicos**

El desarrollo y la formulación principal de los anticuerpos monoclonales posee una historia bastante extensa, y uno de los grandes componentes es el estudio del sistema inmunológico. A finales del siglo XX muchos microbiólogos dedicaron gran parte de su vida al estudio de este sistema de nuestro organismo y gracias a ellos, en la actualidad se conocen los distintos mecanismos que aplica nuestro sistema inmunológico para contrarrestar a los agentes microbianos, principalmente las toxinas bacterianas que en muchas ocasiones provocan patologías graves en la humanidad. (Merino, 2010)

A finales del siglo XX se crearon las bases principales para el entendimiento de la inmunidad humoral debido a que los investigadores Behring y Kitasato, lograron descubrir que el suero producía un bloqueo en la actividad de las toxinas como la difteria o la tetánica. Estas bases fueron tomadas más adelante por Ehrlich para consolidar la idea que las distintas toxinas lo que generaban eran toxinas séricas que se comportaban según las distintas leyes de la química, lo cual provocaba también que las células sanguíneas tuvieran una reacción donde se generaban cadenas laterales que tenían una reacción específica como llave cerradura en contra de las toxinas. (Merino, 2010)

Años más tarde, el investigador Landsteiner descubre el sistema ABO donde logra describir todas esas funciones y las cataloga en una sola molécula, la cual denomina anticuerpo. Esto fue tomado por Jerne como base para proponer que los mismos anticuerpos ya preexistían en el organismo y que la función principal de los antígenos era la de seleccionar los más adecuados. Todo esto fue tomado por Milstein y Köhler como base para en 1975 causar una revolución en la medicina en el conocimiento de anticuerpos, al descubrir en Cambridge los anticuerpos monoclonales. (Merino, 2010)

Gracias a este descubrimiento, las ciencias de la salud han visto un gran avance en la farmacoterapia de muchas enfermedades que en la práctica clínica en ocasiones no ofrecían una respuesta satisfactoria para los pacientes. Esto se debe a que esta familia de medicamentos ofrece la posibilidad de ser utilizados en diversas patologías donde se incluyen las aplicaciones para el diagnóstico de las enfermedades, así como su tratamiento en sí, y donde sobresale la utilización en enfermedades oncológicas o del sistema inmunológico. (García, Poza y Díaz, 2011)

## **Desarrollo de agentes biológicos.**

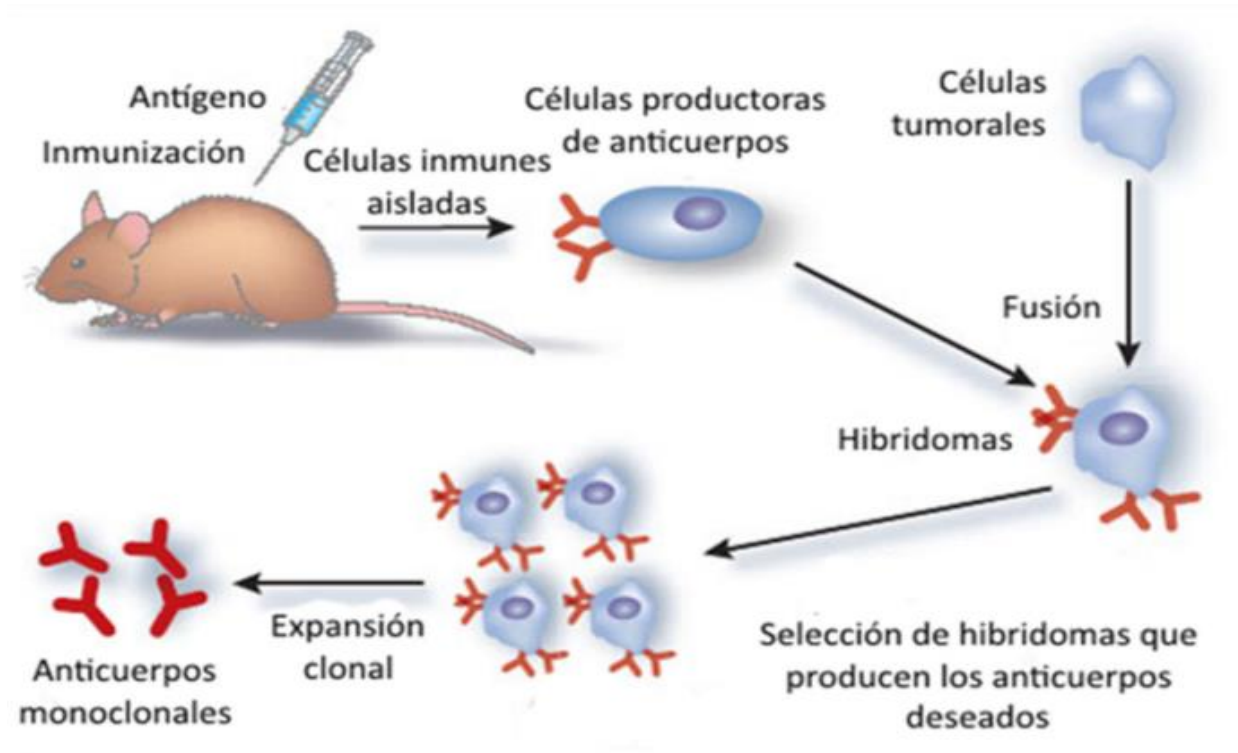
Como se ha mencionado anteriormente, desde 1975 los agentes biológicos revolucionaron la farmacoterapia de muchas enfermedades, principalmente oncológicas e inmunológicas, razón por la cual esta familia de medicamentos constituye hoy en día una vanguardia en la innovación farmacoterapéutica. En los últimos 10 años se han logrado avances muy notorios en la biotecnología y biología de estos fármacos, lo cual ha provocado que el desarrollo para tratar enfermedades neoplásicas, autoinmunes, infecciosas, inflamatorias y cardiovasculares sea cada día mejor. (Villaescusa, 2017)

Sin embargo, antes de entender para cuáles enfermedades funcionan los agentes biológicos, o bien como se lleva a cabo su desarrollo, se vuelve necesario saber cuál es su definición. Según Villaescusa (2017) citando a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Un medicamento biológico es el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y diseños celulares biotecnológicos). Es decir, aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él. (p.2)

Estos anticuerpos monoclonales son conocidos como inmunoglobulinas modificadas, los cuales tiene como función actuar según las dianas concretas existentes, con el fin de lograr impedir o interrumpir un proceso patológico definido, dar estímulo a ciertas acciones celulares o inclusive poder desviar un mecanismo celular para una vía específica. Como se mencionó anteriormente, gracias a Köhler y Milstein por su descubrimiento del hibridoma, con el cual ganaron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984, es que hoy en día se obtienen los anticuerpos monoclonales. (Villaescusa, 2017)

Figura 14. Representación esquemática de la obtención de anticuerpos monoclonales mediante la tecnología del hibridoma

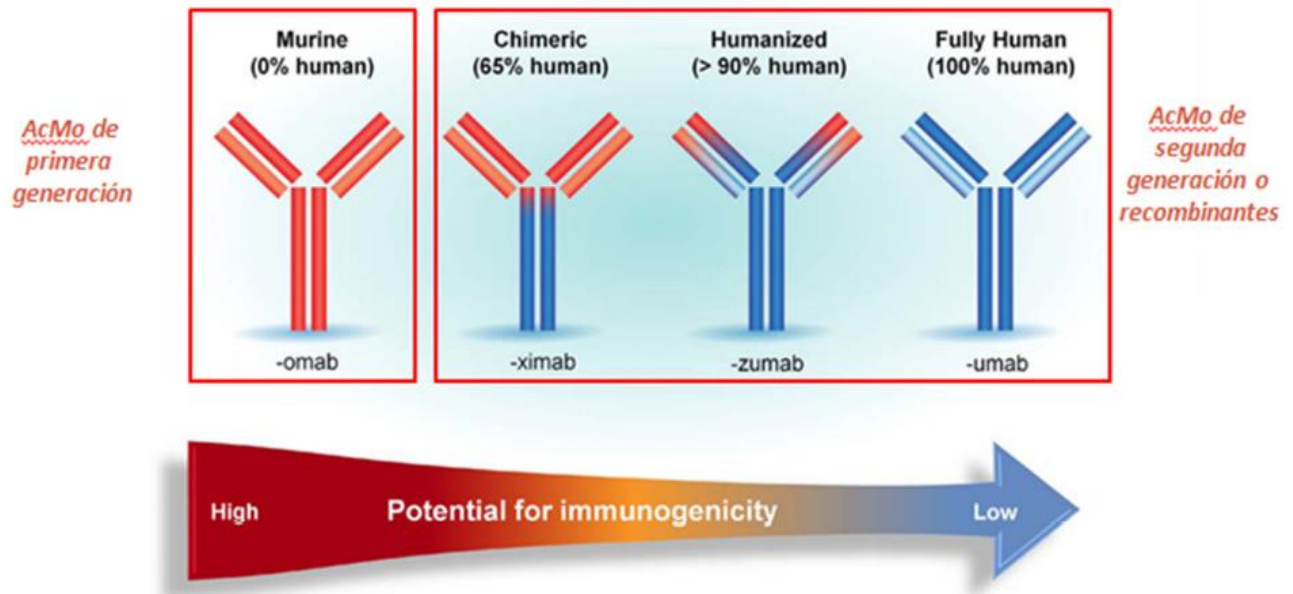


Nota: Michnick y Sidhu, (2008)

El muromonab fue el primer anticuerpo monoclonal obtenido por esta técnica de hibridoma, con origen murino. Fue aprobado por la FDA, (Food and Drugs Administration), en 1986 para evitar los rechazos en pacientes trasplantados. Sin embargo, estos anticuerpos monoclonales, por no ser derivados de origen humano, presentaban ciertas limitaciones, como corta semivida e importantes efectos adversos. Con el fin de evitar esto, y gracias a la ingeniería genética, se logra dar con los anticuerpos monoclonales de segunda generación, conocidos como anticuerpos recombinantes, en los que se reemplazan porciones de los anticuerpos murinos por las proteínas humanas. (Villaescusa, 2017)

En primer lugar, se desarrollan los anticuerpos monoclonales de tipo quimérico que poseen una porción Fab de origen murino y una porción Fc (fracción cristalizante) de origen humano; luego se dan los de tipo humanizado cuya porción Fab es mitad humana y mitad murina y su Fc es humano. En 1997 se aprobó el rituximab, el cual fue el primer de tipo quimérico en salir al mercado. Posteriormente, en 1999 se aprobó el primer anticuerpo humanizado llamado daclizumab. Hoy en día, debido a los avances tecnológicos ya se permite crear anticuerpos monoclonales 100% humanos; tal es el caso del adalimumab, el cual fue el primero en aprobarse en el 2003 gracias a su alto poder inmunogénico. (Villaescusa, 2017)

Figura 15. Los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales según su origen.



Nota: Foltz, (2013)

### **Agentes Biológicos en Hidradenitis Supurativa.**

Savage *et al.* (2019) mencionan que los agentes biológicos se consideran una gran alternativa terapéutica para tratar la HS, y de esta forma tratar de ayudar a los diversos pacientes y disminuir su morbilidad con respecto a esta patología. Se dice que estos anticuerpos monoclonales se comenzaron a utilizar para tratar pacientes que tenían enfermedad inflamatoria intestinal; esa era su indicación. Sin embargo, estos mismos pacientes al mismo tiempo tenían Hidradenitis Supurativa y se evidenció que ambas patologías mejoraban simultáneamente toda su sintomatología ya que esta terapia parece otorgar beneficios en la reducción de citocinas inflamatorias como las diversas interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa. Por esta razón, esta evidencia da como respaldo el uso de la terapia con agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ , para el tratamiento de la HS.

Martorell *et al.* (2016) indican que según los estudios recientes sobre los agentes biológicos, después de los antibióticos estos fármacos se consideran los más eficaces en el manejo terapéutico en escala de Hurley I a II, en pacientes con HS, y se menciona que los anticuerpos monoclonales con mayor índice de evidencia, según reportes, son el Adalimumab y el Infliximab, siendo el Adalimumab el primer, y el único, agente biológico en tener indicación en HS según la ficha técnica de reporte por EMA. No obstante, existen otros anticuerpos monoclonales que han presentado cierta mejora en estos pacientes, entre los que se pueden encontrar:

#### ***Canakinumab.***

*Mecanismo de acción.* El Canakinumab es un tipo de anticuerpo monoclonal llamado anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) del isotipo IgG1/ $\kappa$  humano. Este principio activo se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana por lo que lleva a una neutralización de su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen, inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios. (Novartis, 2020)

### *Farmacocinética.*

*Absorción.* Según EMA-europea (2019), la concentración plasmática máxima del Canakinumab se produce a los siete días luego de administrado el medicamento tras una administración de 150 mg por vía subcutánea. Se obtuvo una semivida de 26 días, esto se determinó en un estudio realizado a pacientes adultos con CAPS (síndromes periódicos asociados a la criopirina). Posteriormente, se determinó la biodisponibilidad del Canakinumab en estos pacientes, donde se obtuvo una biodisponibilidad absoluta del 66%. Para el estado estacionario,  $C_{min}$ , ss,  $C_{max}$ , ss, fueron de 6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ , respectivamente, y finalmente se determinó que el coeficiente de acumulación esperado fue de 1,3 veces tras 6 meses de una administración de forma subcutánea de 150 mg por 2 meses de Canakinumab.

*Indicaciones, dosificación y administración.* El Canakinumab ILARIS® posee indicación para el tratamiento de patologías como el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), para el síndrome de Muckle-Wells (MWS), los cuales son síndromes que pertenecen a los asociados a la criopirina (CAPS); además de la artritis idiopática juvenil y las enfermedades como la gota artrítica. Se recomienda ser aplicado en dosis de 150 mg cada cuatro u ocho semanas según la necesidad del paciente, y su vía de administración es subcutánea. (DrugBank, 2020)

*Reacciones adversas.* Entre las reacciones adversas más frecuentes, a nivel de sistema nervioso central, están dolor de cabeza, vértigo o mareos. Con respecto a los efectos reportados a nivel de sistema gastrointestinal se encuentran diarrea y náuseas y malestar estomacal; en el sistema neuromuscular y esquelético está el dolor músculo esquelético y de articulaciones, así como reportes de influenza; y en el sistema respiratorio se da faringitis, tos, rinitis, bronquitis, congestión, resfriado. (DrugBank, 2020)

*Contraindicaciones.* Según EMA-europea (2019), se encuentra contraindicado en pacientes con alergia o hipersensibilidad al Canakinumab. Se mencionan reportes donde se dice que este fármaco no debe utilizarse en pacientes que tengan una infección por gota artrítica severa activa, ya que está asociado a una prevalencia o aumento de infecciones muy graves. Por esta razón a los pacientes que se les administra este fármaco, deben estar estrictamente controlados para evitar la aparición de signos y síntomas con respecto a una infección o si ya tienen una infección, los médicos deben estar pendientes de que la patología no presente una exacerbación.

*Interacciones.* De acuerdo con drugs information (2020), no es lo más recomendable ni seguro para los pacientes combinar otros agentes biológicos con Canakinumab, tales como el adalimumab, infliximab, etanercept, anakinra, golimumab, o demás medicamentos que comprometan al sistema inmunológico como los anticancerígenos o los esteroideos ya que en muchas ocasiones pueden aumentar los efectos secundarios o disminuir el efecto deseado del Canakinumab.

### ***Ustekinumab.***

*Mecanismo de acción.* Ustekinumab es un medicamento cuya característica principal es ser completamente humano; se une de manera específica a la subunidad proteica p40, la cual es compartida por las interleuquinas 12 e IL-23. Este medicamento tiene la capacidad, por mecanismo de acción, de impedir la unión de la subunidad p40 a la proteína receptora IL-12R $\beta$ 1 la cual es expresada en las células inmunitarias lo que hace que se inhiba la bioactividad de las interleucinas IL-12 y la IL-23 humanas.

Este medicamento no tiene la capacidad de unirse directamente a las interleuquinas IL-12 y la IL-23 las cuales ya se encuentran previamente unidas a los receptores de IL-12R $\beta$ 1 en la superficie celular, por lo cual el porcentaje de que Ustekinumab provoque o contribuya a una citotoxicidad mediada por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23 o por el complemento, es muy bajo. (EMA-europea, 2020)

Las células presentadoras de antígenos activadas como los macrófagos y las células dendríticas, son las encargadas de secretar las interleuquinas IL-12 y la IL-23, las cuales participan en funciones inmunitarias; en el caso de IL-12 lo que realiza es la estimulación de células Natural Killer (NK) y la conducción de la diferenciación de las células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1). Por su parte, la IL-23 lo que realiza es la inducción de la vía T helper 17 (Th17). Sin embargo, cabe mencionar que alteraciones en estas interleuquinas están asociadas a enfermedades inmunitarias como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. (EMA-europea, 2020)

Ahora bien, al estar las citoquinas Th1 y Th17 involucradas en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el Ustekinumab puede ejercer acción terapéutica sobre estas enfermedades debido a la unión de la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23. De esto ya existe evidencia, ya que el Ustekinumab, al utilizarse en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, provoca una disminución en los marcadores centrales de la inflamación, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, manteniéndose inclusive en la fase de mantenimiento, lo que demuestra una eficacia considerable en estas patologías. (EMA-europea, 2020)

#### *Farmacocinética.*

*Absorción.* Según EMA-europea (2020), la media a la cual se alcanzó la concentración sérica máxima (tmax), fue en 8,5 días luego de que se administró una única dosis por vía subcutánea de 90 mg en pacientes sanos. De igual forma, en pacientes con psoriasis, la dosis de 45 a 90 mg fue muy similar a la que se encontró en pacientes sanos. Por otra parte, se calculó una biodisponibilidad absoluta de un 57,2% en pacientes que presentan psoriasis.

*Indicaciones, Dosificación y Administración.* El Ustekinumab STELARA® está indicado en el tratamiento sistémico de la psoriasis entre moderada y grave, desde los 6 años de edad. Posee indicación para pacientes adultos en combinación con el metotrexato para artritis psoriásica, y para la enfermedad de Crohn activa en el rango de moderada a grave, sobre todo en adultos que no responden a tratamiento con corticoesteroides. Finalmente está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa, de igual forma en un rango de moderada a grave. El régimen de la dosificación va a depender del peso del paciente y en la actualidad ya existen formulaciones para la dosificación y la patología que se debe tratar de forma intravenosa y subcutánea. (DrugBank, 2020)

*Contraindicaciones.* De acuerdo con EMA-europea (2020), el Ustekinumab se encuentra contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo. Además, según estudios, este fármaco puede aumentar la severidad de alguna infección que presenten los pacientes en el momento de aplicarlo. Se han observado exacerbaciones en infecciones de tipo bacteriano, fúngico o por algún tipo de virus. Además, se han visto casos donde los tumores malignos prevalecen cuando se utiliza este medicamento.

*Interacciones.* Según lo estipulado en el drugs information, (2020), las vitaminas, así como ciertas hierbas pueden afectar los efectos deseados del ustekinumab. Entre las interacciones más graves con medicamentos reportados hasta el momento se encuentran los de tipo biológico como el adalimumab, el etanercept, certolizumab, golimumab, infliximab, sarilumab, satralizumab, natalizumab, entre otros como vacuna BCG, cladribina, fingolimod, leflunomida, ozanimod. Estos fármacos pueden llevar a una disminución de los efectos del Ustekinumab, entre otras reacciones de gravedad, inclusive la muerte.

*Reacciones adversas.*

Tabla 16. Reacciones adversas más comunes reportadas para el Ustekinumab.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia: Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal Raras: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: Neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

Nota: EMA-europea, (2020).

### ***Infliximab.***

*Mecanismo de acción.* El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  el cual se une al TNF- $\alpha$  con gran afinidad, para de este modo bloquear o interrumpir las señales en una cascada inflamatoria. Esta unión del anticuerpo al TNF- $\alpha$ , logra evitar que este factor se comunique con sus receptores. Además, estas acciones de bloqueo llevan a poder regular las diversas interleucinas disminuyendo la migración de linfocitos y de los leucocitos al sitio propio de la inflamación. Por ende, se da una apoptosis de las células que producen el factor de necrosis tumoral y la reducción de ciertas moléculas de adhesión endotelial y de las proteínas de fase aguda. (DrugBank, 2020)

### *Farmacocinética.*

*Absorción.* Luego de que a los pacientes se les administrara una perfusión intravenosa se observó que el infliximab presenta cierta relación de tipo lineal con respecto a la dosis inicial administrada y la concentración sérica máxima. En pacientes que presentan la patología de Crohn, la  $C_{m\acute{a}x}$  una vez aplicado el Infliximab a dosis de 5 mg/kg y de 10 mg/kg su concentración fue de 75  $\mu\text{g/ml}$  y de 181  $\mu\text{g/ml}$ . Por otra parte, se realizó un estudio donde se aplicaron dosis múltiples de Infliximab por infusión en las semanas cero, dos y seis a dosis de 5 mg/kg y de 10 mg/kg en donde se da como resultado una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 120  $\mu\text{g/ml}$  y 189  $\mu\text{g/ml}$ . (DrugBank, 2020)

*Indicaciones, Dosificación y Administración.* El Infliximab Remicade<sup>®</sup> posee como indicación actuar en la disminución de síntomas como fístulas drenantes o recto vaginales y ayudar a la remisión clínica de la enfermedad de Crohn; por otra parte, se da como indicación en la patología de colitis ulcerosa en un rango de moderada a grave, donde se ha visto que disminuye los síntomas en gran cantidad. Está indicado en pacientes con artritis reumatoide grave, y al combinarse con metotrexato inhibe la progresión del daño estructural y permite una mejor función física del paciente; así como en las patologías de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas. (EMA-europea, 2020)

El Infliximab se utiliza para reducir sus signos y síntomas, así como dar una mejor calidad de vida en los pacientes. Su dosificación va a depender según el peso y la patología correspondiente por tratar en un rango de 3 mg/kg a 5 mg/kg, por lo general en las semanas cero, dos y seis y posteriormente cada mes. Esto va a ser según la necesidad del paciente y su vía de administración es por perfusión intravenosa. (EMA-europea, 2020)

**Contraindicaciones.** De acuerdo con EMA-europea (2020), el Infliximab se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, así como a otras murinas ya que se han reportado reacciones graves en el momento de la perfusión, tales como shock anafiláctico. No se recomienda aplicar a pacientes con tuberculosis o que presenten infecciones severas, abscesos, septicemia, insuficiencia cardiaca ya sea moderada o grave.

**Interacciones.** De acuerdo con drugs information (2020), las principales interacciones con Infliximab se dan con otros agentes biológicos que pueden causar daños severos en los pacientes. Entre estos se encuentran el abatacept, anakinra, tocilizumab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, natalizumab, rituximab o algún fármaco que se utilice para tratar la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica y los espondilitis.

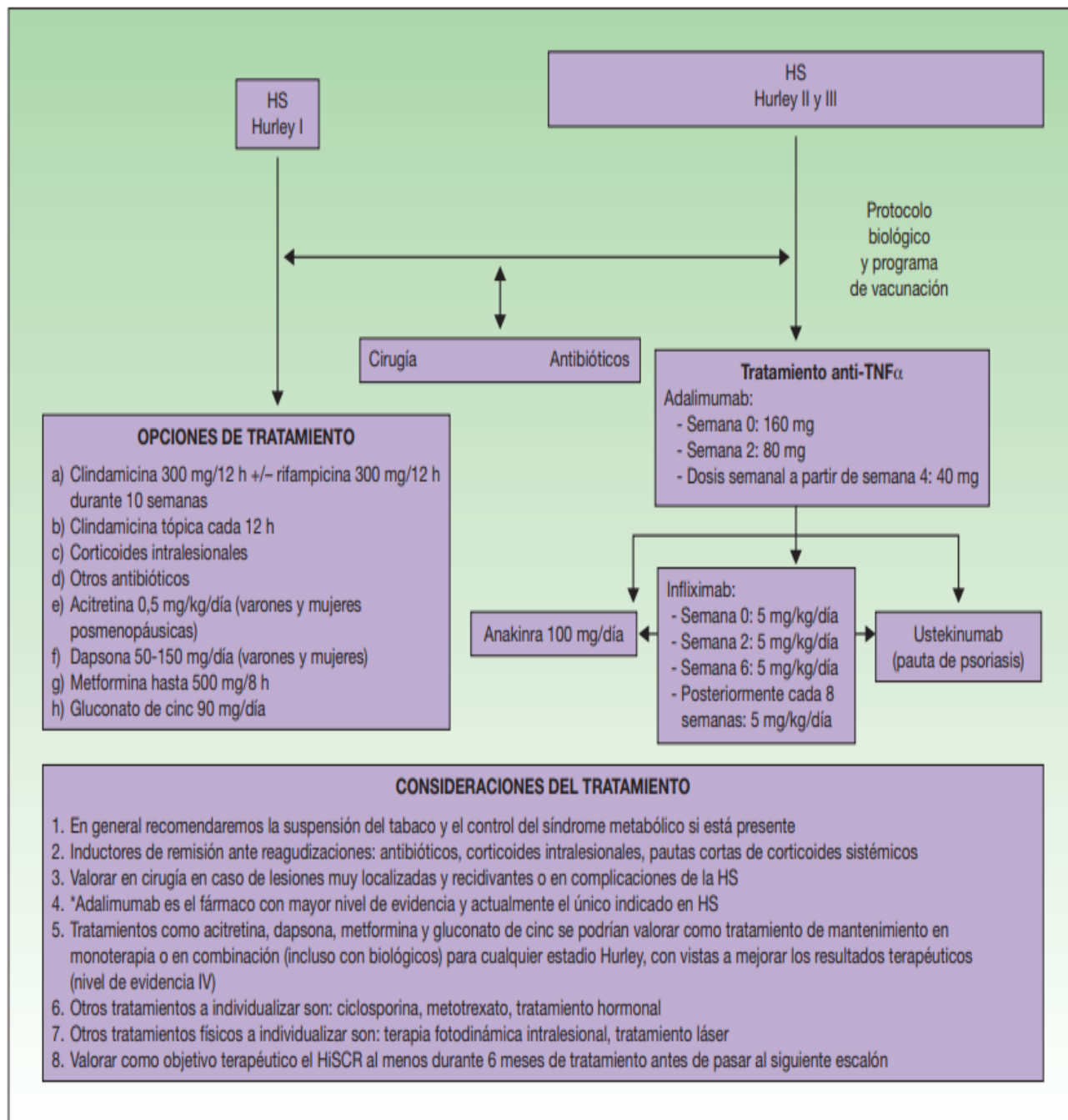
#### *Reacciones adversas*

Tabla 17. Reacciones adversas más comunes reportadas para el infliximab

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

Nota: EMA-europea, (2020)

Tabla 18. Algoritmo de tratamiento médico con uso de agentes biológicos en la HS, en respuesta a HiSCR



Nota: Martorell *et al.* (2016)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque de la investigación**

La presente investigación posee un tipo de enfoque de carácter cualitativo de tipo revisión bibliográfica, ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2014)

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio. (p.7)

Debido a lo explicado anteriormente, este estudio se clasifica de tipo revisión bibliográfica. Se tomará como referencia aquellos artículos e investigaciones realizados por distintos autores con el objetivo de interpretar los datos y determinar aquellos resultados que describan si los agentes biológicos como Canakinumab, Ustekinumab e Infliximab, resultan eficaces y seguros en pacientes que padecen de Hidradenitis Supurativa.

### **Diseño metodológico**

La presente investigación abarca dos tipos de diseños, correlacional y descriptivo. En el caso de los planteamientos investigativos descriptivos, estos se basan en la captación del significado de un fenómeno o situación el cual se describe e interpreta de manera amplia. (Ruiz, 2013)

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014): “Los diseños transeccionales correlacionales-causales. Describen relaciones entre dos o más categorías, conceptos o variables en un momento determinado, ya sea en términos correlacionales, o en función de la relación causa-efecto”. (p.158)

Por lo tanto, esta investigación posee un diseño primeramente descriptivo ya que se pretende detallar e investigar sobre la eficacia y seguridad que tienen los agentes biológicos Canakinumab, Ustekinumab e Infliximab en el manejo terapéutico de la Hidradenitis Supurativa. Así mismo, se sigue un diseño correlacional debido a que se relacionan variables que ayudarán a determinar la eficacia y la seguridad de los agentes biológicos en estudio.

**Criterios de inclusión**

En la elaboración de esta investigación se tomaron en cuenta artículos, revistas, estudios, publicaciones de ensayos clínicos entre otros, con un rango de años de publicación de no más de 10 años de antigüedad, comprendiendo el periodo del 2010 al 2020. El idioma utilizado para la búsqueda de esta revisión será únicamente en inglés y español. Se abordarán los temas relacionados con la enfermedad de Hidradenitis Supurativa y sus tratamientos con agentes biológicos como Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab. Estos artículos son a nivel internacional y están enfocados principalmente a Latinoamérica; sin embargo, no se limita la información de búsqueda en países europeos. Además, se contempla información relevante sobre poblaciones especiales como niños, jóvenes, adultos y adultos mayores.

**Criterios de exclusión**

No se tomaron en cuenta para esta investigación artículos que sobrepasen los 10 años de antigüedad desde su publicación, fuera del periodo del 2010 al 2020. Se excluyeron todas las publicaciones que estén en un idioma diferente al español o inglés, que no abarquen Latinoamérica o países europeos y cuyos criterios de búsqueda no correspondan a Hidradenitis Supurativa, agentes biológicos, Infliximab, Canakinumab o Ustekinumab.

## Categoría de análisis

Tabla 19. Unidades de análisis

Objetivos Específicos	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
<p>Determinar los efectos terapéuticos de los agentes biológicos Infiximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo farmacológico de los pacientes que presentan Hidradenitis Supurativa</p>	<p>Efectos terapéuticos</p>	<p>Es el efecto que se desea obtener de los medicamentos cuando se diagnostica una patología o un trastorno en nuestro estado de salud y se inicia un tratamiento farmacológico. La Farmacodinámica o Farmacodinamia, estudia esos efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos sobre un organismo. La farmacocinética justamente estudia lo opuesto, el efecto del organismo sobre el fármaco. (Rodríguez, 2018).</p>	<p>Artículos científicos</p>
<p>Comparar la eficacia y seguridad de las terapias biológicas con infliximab, canakinumab y ustekinumab en el manejo sistémico de la hidradenitis supurativa</p>	<p>Eficacia</p>	<p>Es la capacidad de producir un efecto, la eficacia se mide bajo la supervisión de expertos en un grupo de pacientes con mayor probabilidad de tener una respuesta a un fármaco, tal como en un ensayo clínico controlado. (Lynch, 2016).</p>	<p>Artículos científicos</p>

con el fin de determinar la mejor opción terapéutica.	Seguridad	La seguridad de los fármacos está relacionada con la farmacovigilancia ya que se conoce como la ciencia y la práctica relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de acontecimientos adversos o cualquier otro problema derivado del uso de medicamentos. Cuando se habla de margen de seguridad se conoce como la diferencia entre la dosis eficaz habitual y la dosis que causa reacciones adversas graves o de riesgo mortal. (Caeme, 2019)	
Caracterizar las ventajas y desventajas que tienen infliximab, canakinumab y ustekinumab como alternativas terapéuticas para la hidradenitis supurativa.	Ventajas	Las ventajas se definen como: “Excelencia o condición favorable que alguien o algo tiene”. (RAE, 2020).	Artículos científicos
	Desventajas	La desventaja se define como: “Un inconveniente que a su vez significa, un daño y perjuicio que resulta de hacer algo”. (RAE, 2020).	

Nota: Elaboración propia, 2020

## **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Para el presente estudio, la recolección de datos, así como su respectivo análisis, implica distintas fases que van desde la recolección de la información hasta la presentación de los resultados obtenidos.

En una primera fase se realiza el planteamiento del tema que es estudiado, y se determina que la investigación se desarrollara por medio de una revisión bibliográfica que se basa en la recolección de artículos científicos de diferentes bases de datos, con el fin de establecer los objetivos específicos y poder delimitar la búsqueda de información.

Seguidamente se lleva a cabo la fase dos en la cual se valora la información recolectada y se filtra aún más, cuáles fuentes resultan realmente importantes para el desarrollo y la elaboración de la investigación

Y, por último, se lleva a cabo la tercera fase en la cual, con base en los objetivos específicos planteados en la investigación, se analizan a profundidad las fuentes recolectadas con el fin de llevar a cabo la investigación y finalizar con las conclusiones y recomendaciones.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo se presenta el análisis de resultados basado en una revisión bibliográfica para desarrollar las categorías de análisis con los objetivos específicos, con el fin de dar respuesta a la pregunta y al objetivo general planteados en el capítulo 1 de la presente tesis.

### **Categoría 1. Efectos terapéuticos de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo farmacológico de los pacientes que presentan Hidradenitis Supurativa**

De acuerdo con Savage *et al.* (2019) los agentes biológicos, específicamente los anti-TNF- $\alpha$ , se comenzaron a utilizar en pacientes que padecían de enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, estos pacientes tenían otra patología en conjunto, la cual era la Hidradenitis Supurativa, y los médicos lograron observar que al mismo tiempo que se reducían los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal, lo hacían también los de HS. En ese momento, se cuenta con la primera evidencia para la investigación del uso de agentes biológicos en HS, ya que estos medicamentos logran una reducción de las citocinas proinflamatorias como las interleucinas y el TNF- $\alpha$ , y por ello se da una disminución de la sintomatología de sus lesiones, fistulas o nódulos presentes en cada paciente.

Por otra parte, Shanmugam *et al.* (2018) mencionan que realizaron un estudio de tipo longitudinal en 68 pacientes con lesiones tipo III según la escala de Hurley, los cuales eran candidatos a cirugía. Luego de realizarla, se les administró terapia coadyuvante con agentes biológicos como el Infliximab a dosis de 5 mg/kg en las semanas cero, dos, cinco y seis, o según su respuesta clínica cada seis semanas 10mg/kg por vía intravenosa, por lo que se pudo observar que la terapia biológica tuvo un efecto positivo en estos pacientes, al acelerar la disminución de lesiones de la patología de HS.

Este estudio da indicios de que el Infliximab, a dosis recurrentes después de realizada una cirugía en los pacientes con HS, puede ser una alternativa viable para tratar las lesiones como nódulos, abscesos, fístulas que por lo general afectan diariamente su calidad de vida, sobre todo en aquellos que se encuentran en etapa III según la escala de Hurley y cuya única opción para mejorar sus lesiones es la cirugía.

Ingram *et al.* (2015) hacen referencia a un estudio realizado en el 2010 a 38 pacientes con lesiones de HS en etapa II o III de Hurley los cuales fueron tratados con Infliximab 5 mg/kg en las semanas cero, dos, cinco y seis y posteriormente en una fase de observación que se extendió por un lapso de 52 semanas, donde los investigadores determinaron que en la semana ocho de tratamiento ya existía una disminución de las lesiones según la puntuación media del DLQI (Dermatology Life Quality Index); además de una mejora en la escala del dolor así como una disminución del 50% del índice de severidad de HS, por lo que el Infliximab fue bien tolerado por los pacientes y solo se reportan dos casos donde las lesiones reincidieron.

Asimismo, Van Rappard *et al.* (2013) hacen mención a los resultados obtenidos de una revisión sistémica que determinó que Infliximab a dosis iguales a las aplicadas para la enfermedad de Crohn, de 5 mg/kg en las semanas cero, dos, cinco y seis y posteriormente cada ocho semanas por vía intravenosa, ha demostrado ser un tratamiento efectivo con un nivel de evidencia de IB. Además, llegó a la conclusión de que es uno de los agentes biológicos con mayor eficacia reportada en los pacientes, hasta en un 82% de ellos, donde se observó una disminución de las lesiones y por ende, una mejor calidad de vida.

Por otra parte, Delage *et al.* (2011) realizaron un estudio retrospectivo con los pacientes que asistieron al servicio de dermatología del hospital Tours con Hidradenitis Supurativa para evaluar los efectos terapéuticos con respecto al Infliximab. Un total de siete pacientes, que ya habían sido tratados con demás terapias sistémicas como antibioticoterapia sin éxito alguno, reciben perfusiones de Infliximab intravenoso a dosis de 5 mg/kg en las semanas cero, dos, cinco y seis y posteriormente cada ocho semanas con un seguimiento total de 72 semanas. Seis de ellos presentaron una mejoraría notable de sus lesiones a nivel global de nódulos, abscesos, dolor y con respecto a su calidad de vida. Además, no presentaron una incidencia de la patología, solo dos pacientes tuvieron un efecto adverso, uno de ellos con una lesión de absceso cervical y otro con una reacción tipo eccematosa.

El tratamiento con Infliximab a dosis de 5 mg/kg en las semanas cero, dos, cinco y seis y posteriormente cada ocho semanas parece ser una terapia prometedora como posible alternativa terapéutica, cuando ya se han utilizado las demás terapias sistémicas y no han presentado un efecto terapéutico deseado, inclusive hasta han podido generar algún tipo de exacerbación de la patología. Por lo tanto, cabe recalcar que este fármaco se ha utilizado durante los últimos años a pesar de no tener indicación aprobada para esta enfermedad y se han obtenido resultados favorables con respecto a la mejora de lesiones y calidad de vida de los pacientes con HS.

Del mismo modo, Kocatürk & Can (2016) indican que el Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo recombinante que actúa contra la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), lo que provoca que la inflamación disminuya gracias a que neutraliza la señal por parte de la IL-1 $\beta$ . Por ende, se considera un fármaco eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes en las cuales se encuentra de manera desregularizada la actividad de esta interleucina, tal es el caso de la Hidradenitis Supurativa, la cual se considera una enfermedad autoinflamatoria que está asociada con la IL-1 $\beta$ .

Asimismo, hacen referencia a un caso de Hidradenitis Supurativa de un joven que no obtuvo respuesta significativa al ser tratado con esteroides y antibióticos, por lo que se decide tratar con Canakinumab subcutáneo a dosis de 150 mg cada tres o seis semanas. Los médicos logran observar que después de los primeros cuatro meses de tratamiento, las cicatrices de HS logran cerrar por completo y posterior a un año se obtuvo una remisión completa de la patología.

Sin embargo, Sun *et al.* (2017) realizan un estudio en una paciente de 45 años que tenía HS concomitante con otra patología llamada Pioderma gangrenoso (PG), la cual ya había recurrido diversas veces al centro médico y al administrarle corticoesteroides y antibióticos, así como otros agentes biológicos como Adalimumab, no presentaba respuesta favorable, por lo cual se decide administrarle Canakinumab en dosis de 150 mg por vía subcutánea cada ocho semanas. No obstante, a la paciente solo se le pudieron aplicar dos inyecciones por falta de su seguro médico, y no se obtuvieron resultados de mejora en el momento de la aplicación del Canakinumab.

El Canakinumab, según su mecanismo de acción, es un agente biológico que posee efectos alentadores contra la IL-1 $\beta$ , y por ello es una opción terapéutica para pacientes con enfermedades autoinmunes que presenten una alteración de la actividad de esta interleucina. Sin embargo, en pacientes con HS necesita más estudios con mayor cantidad de personas para demostrar sus efectos terapéuticos, ya que como se pudo observar, un paciente presentó una remisión completa de su patología; pero otra paciente, por falta de recursos, no pudo terminar su tratamiento y como resultado las lesiones no mejoraron con solo dos inyecciones.

Por consiguiente, Blok *et al.* (2013) realizan un estudio en cuatro pacientes con HS, los cuales ya habían recibido tratamiento con antibióticos e inmunosupresores, sin presentar ninguna respuesta favorable al tratamiento. Se decide iniciar una terapia con Ustekinumab a dosis de 45 mg en las semanas cero, cuatro y doce, posteriormente cada dos o tres meses por un lapso de seis meses en total. Se determinó que tres de los pacientes mostraron una mejora del 50% de sus lesiones y solo uno de ellos tuvo una incidencia de la patología luego de seis meses, por lo que la dosis se aumentó a 90 mg y el paciente no presentó más recurrencias de las lesiones.

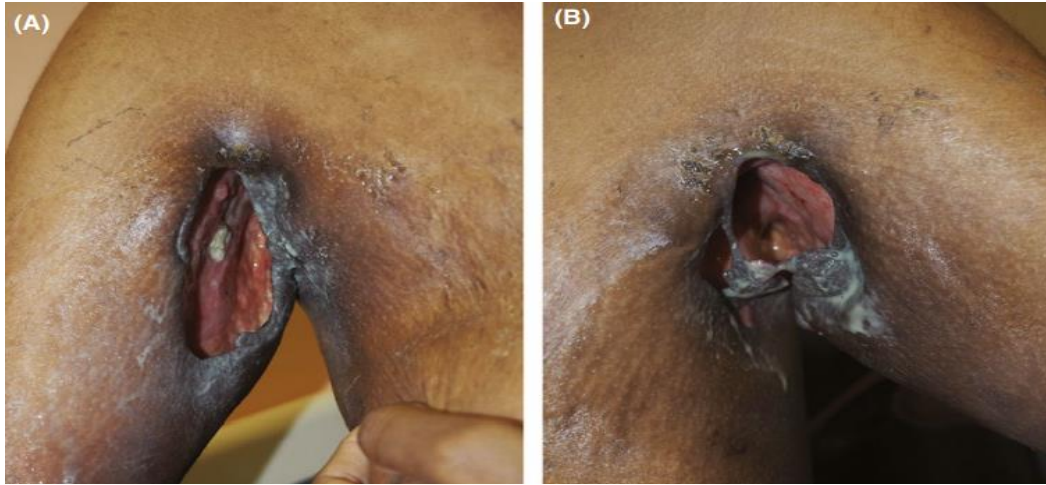
Por otra parte, Eisen (2016) menciona un estudio prometedor realizado por Brodmerkel *et al.* el a diecisiete pacientes, de los cuales solo doce cumplieron con todo el tratamiento. Se les administró por vía subcutánea 45 mg en las semanas cero, cuatro y dieciséis de Ustekinumab, y se observó que el 82% de los pacientes obtuvieron resultados favorables de sus lesiones, disminuyendo en un 46,3% el índice reportado de la escala de Sartorius, y a su vez su calidad de vida dermatológica, por lo cual, el Ustekinumab es un medicamento que es bien tolerado por los pacientes y supone una alternativa terapéutica para la HS.

Provini *et al.* (2019) realizan un estudio a una paciente de 17 años con problemas de obesidad, diagnosticada con HS severa y que recibe tratamientos extensos de hasta 12 semanas con rifampicina y clindamicina, así como con corticoesteroides. Además, durante seis meses tomó tratamiento con adalimumab, y no parece tener mejora, sino que la enfermedad presenta exacerbación, por lo cual, se decide iniciar un tratamiento a dosis altas de Ustekinumab de 90 mg cada cuatro semanas.

Posterior a dos meses de tratamiento, se decide añadir terapia con oxígeno hiperbárico (TOHB) por seis días durante seis semanas. En el momento de interrumpir la TOHB todavía tenía pocas lesiones ulcerativas en las axilas; sin embargo, continuó con el Ustekinumab y dos meses después sus ulceraciones cerraron por completo como se puede observar en las figuras 19 y 20, por lo que el autor indica que es la primera paciente pediátrica que se trata exitosamente con TOHB y dosis altas de Ustekinumab para HS grave. (Provini *et al.* 2019)

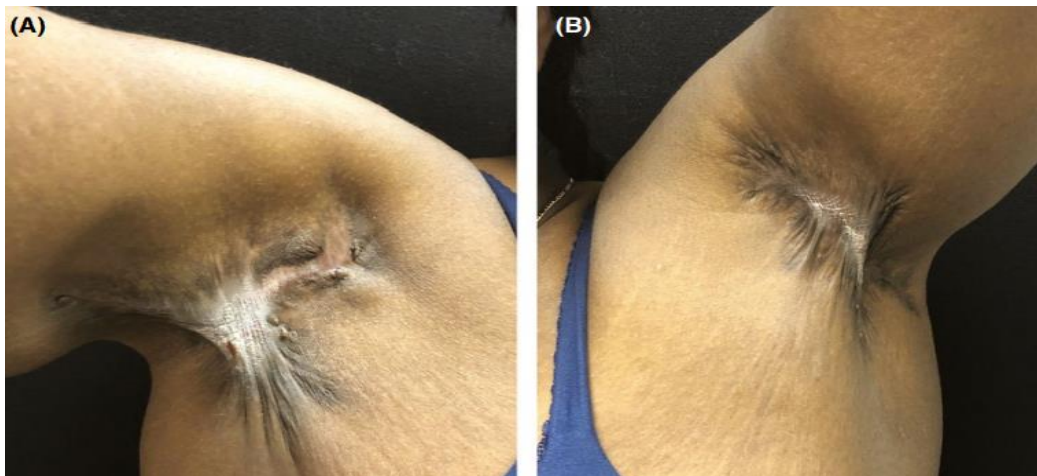
Por lo tanto, el agente biológico Ustekinumab es un fármaco que posee acción inhibitoria en las interleucinas IL-23 e IL-12 las cuales también se han encontrado presentes en las lesiones de HS, prometedor cuando se trata de lesiones en escala II o III de Hurley graves, ya cuando se ha utilizado más de un medicamento y ninguno ha hecho el efecto deseado. El Ustekinumab puede representar una alternativa terapéutica viable en estos casos; sin embargo, requiere de un mayor análisis de estudio de tipo aleatorio doble ciego con mayor cantidad de pacientes para asegurar sus efectos terapéuticos.

Figura 16. Ulceraciones de las axilas derecha (A) e izquierda (B), sin tratamiento con Ustekinumab



Nota: Provini et.al. (2019)

Figura 17. Ulceraciones curadas con formación de contracción en las axilas derecha (A) e izquierda (B) 2 meses después de completar el TOHB y continuando con Ustekinumab 90 mg



Nota: Provini et.al. (2019)

## **Categoría 2. Eficacia y seguridad de las terapias biológicas con Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo sistémico de la Hidradenitis Supurativa con el fin de determinar la mejor opción terapéutica**

### **Infliximab**

Grossberg & Gaspari (2015) realizaron un estudio a un paciente de 57 años, el cual tenía como diagnóstico HS, concomitante con Pioderma gangrenoso (PG). Presentaba múltiples ulceraciones así como lesiones con abscesos y nódulos en su cuerpo, además de que en sus lesiones existían infecciones por diversos microorganismos; por ende, se decide tratar con antibióticos como ampicilina-sulbactam, y vancomicina vía intravenosa en conjunto con prednisona oral, 80 mg al día durante 2 semanas, donde solo se logró observar leve mejoría de sus lesiones y este paciente desarrolló una superinfección, por lo cual se le administran más antibióticos como doxiciclina, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacina y amoxicilina con ácido clavulánico.

Con todos estos tratamientos, el paciente no presenta mejoría de sus lesiones y se decide administrar Infliximab a dosis de 5 mg/kg por tratamiento en las semanas 0, 2 y 6. En la infusión de semana 6 presenta una gran evolución de sus lesiones de manera favorable por lo cual se continúan las infusiones cada 8 semanas con un aumento de la dosis a 7,5 mg/kg. Posterior a un año en este tratamiento se observa que las lesiones forman cicatrices sin presentar infección y se reduce la dosis a 5 mg/kg por infusión cada 8 semanas. El paciente no presentó reincidencia de la patología.

Los autores reportan que el Infliximab puede representar un tratamiento eficaz a largo plazo en pacientes que han sido tratados con diversos fármacos y no demuestran respuesta clínica, e incitan a la realización de más estudios en este agente biológico, así como en otros inhibidores de TNF- $\alpha$  para garantizar una alternativa terapéutica viable en casos severos de HS, y de esta manera dar una posibilidad de mejorar su calidad de vida.

Del mismo modo, Bruzzese (2012) realiza otro estudio en un paciente de 33 años con diagnóstico de HS, concomitante con otras patologías dermatológicas como acné conglobata y PG. Este paciente se comienza a tratar con fármacos como antiinflamatorios no esteroideos sin respuesta; luego de tres meses se inicia con terapia de etanercept 50 mg cada semana junto con isoniazida 300 mg al día, dando como resultado una exacerbación de la patología; por lo cual, se decide iniciar una terapia con Infliximab 5mg/kg, donde se observa que las lesiones de HS en la zona genitofemoral tienen una remisión por completo; sin embargo las lesiones en las axilas solo obtuvieron mejora parcial.

Por lo tanto, el autor indica que la terapia con Infliximab se considera eficaz en pacientes con HS, ya que se evidenció una mejora de las lesiones de abscesos y nódulos, aunque es mejor utilizarlo en pacientes que se encuentran en etapa II o III en la escala de Hurley; es decir en etapas más severas de la patología donde se han probado múltiples terapias y ninguna ha proporcionado el efecto deseado en la remisión de la enfermedad.

Por otra parte, Lim & Oon (2019) realizan una revisión sistémica y evalúan la eficacia en un único ciclo de tres infusiones con Infliximab a diez pacientes con HS grave, los cuales no respondían a otras terapias como antibióticos o esteroides. Se utiliza Infliximab a dosis de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 con un seguimiento de al menos un año a cada paciente, y se evidencia que todos los pacientes luego de la semana dos o seis del tratamiento ya presentaban una mejora significativa de sus lesiones, así como de la inflamación y una disminución del índice de Sartorius. Se determina después de un año de la última infusión que seis pacientes mejoraron; sin embargo, los otros 4 tuvieron una incidencia de las lesiones y se reporta que, después de dos años, tres pacientes tuvieron una remisión completa de la patología.

Asimismo, los autores reportan efectos secundarios como el caso de un paciente con entumecimiento de sus extremidades inferiores, por lo que decide suspender el tratamiento ya que según estudios reportados se relaciona el Infliximab con trastornos neurológicos; además, una paciente presenta un shock anafiláctico durante la primera infusión y el tratamiento tuvo que interrumpirse; un tercer paciente tuvo presencia de mialgia y fiebre como síntoma de enfermedad del suero, probablemente causada por la formación de anticuerpos contra el Infliximab. Los demás pacientes no presentaron efectos secundarios, o complicaciones infecciosas como fiebre, sepsis o deterioro de las lesiones cutáneas. (Lim & Oon 2019)

Por lo anterior, los autores determinan y confirman que el agente biológico Infliximab es un fármaco muy eficaz, presenta seguridad y debe considerarse una alternativa terapéutica con un gran potencial para tratar lesiones graves en estadio II o III según la escala de Hurley a largo plazo, ya que todos los pacientes presentaron mejoría y solo unos pocos efectos secundarios. Por otra parte, algunos pacientes informaron que el periodo que estuvieron en tratamiento con Infliximab lo consideraron como los mejores meses que habían tenido en años ya que su dolor se disminuyó y aumentó su calidad de vida.

Del mismo modo, Lim & Oon (2019) citando a Moschella (2007), hacen referencia a un estudio realizado a tres pacientes los cuales presentaban diversas características. El primer paciente, una mujer de 36 años con enfermedad de Crohn, concomitante con HS, tratada con múltiples terapias sin efecto alguno, recibió Infliximab a dosis de 5 mg/kg en un total de siete infusiones durante 30 semanas, y tuvo una remisión de la patología sin presencia de efectos adversos. El segundo paciente, un hombre de 46 años diagnosticado con HS, además de un linfedema progresivo de pene y escroto, sin respuesta a otras terapias, recibe cinco infusiones de Infliximab por un lapso de 26 semanas lo cual permitió disminuir las lesiones de HS, y de esta manera poder ser operado con éxito del linfedema. No reporta efectos adversos ni incidencia de la patología.

A la tercera paciente, una mujer de 35 años diagnosticada con HS, se le administra un total de siete infusiones de Infliximab de 5 mg/kg durante un período de 24 semanas. Reporta una remisión de sus lesiones como abscesos y nódulos, así como del dolor y la inflamación; por lo cual, los autores indican que el Infliximab representa un tratamiento eficaz, principalmente en pacientes que se encuentran en las etapas más severas de la patología y que han recurrido a otras terapias sin obtener un efecto positivo alguno. Sin embargo, indican la posibilidad de realizar más estudios con mayor población para garantizar los efectos terapéuticos en HS.

Por otra parte, Cueva (2017) realiza un estudio sobre los efectos adversos del Infliximab. Este se realiza en 73 pacientes, los cuales recibían infusiones de este agente biológico, y se determina que, de estos, 14 pacientes presentan efectos adversos con 26 RAM (reacción adversa de medicamento) diferentes. Se evidencia que la reacción más frecuente es el prurito como se puede observar en la tabla 20. Además, un 73.08% se consideran RAM de tipo leve, un 26.92% de tipo moderado y ninguna RAM grave. Por lo cual, a pesar de presentar estas reacciones adversas, la mayoría son de tipo leve, por ende, el Infliximab se considera un medicamento seguro para la población.

Tabla 20. Reacciones adversas asociadas al uso de Infliximab

Órgano y sistema	Descripción de la RAM	Frecuencia	Total	Porcentaje (%)
Desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo	Prurito	7	12	46.15
	Eritema	2		
	Rash	2		
	Urticaria	1		
Desórdenes del sistema Nervioso	Cefalea	4	5	19.23
	Somnolencia	1		
Desórdenes vasculares	Incremento de la presión arterial	1	1	3.85
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal	1	2	7.69
	Náuseas y vómitos	1		
Desórdenes del mediastino, torácicos y respiratorios	Disnea	2	4	15.39
	Leve inflamación en la garganta	2		
Desórdenes generales y relacionados con administración	Edema facial y de miembro inferior derecho.	1	2	7.69
	Escalofríos	1		
Total			26	100.00

Nota: Cueva, (2017)

Blok *et al.* (2013) realizan una revisión sistémica para el uso de Infliximab en HS, en un total de 42 artículos, los cuales comprenden 147 pacientes tratados con Infliximab a dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6. Se determina que un total de 31 pacientes tuvo que suspender el medicamento por presentar reacciones adversas tales como artritis aguda/mialgia, dolor de cabeza, reacciones de hipersensibilidad, enfermedad similar a la gripe, entumecimiento en las piernas/neuropatía, erupción cutánea, mareos, astenia, shock anafiláctico, sepsis neumocócica, infección tuberculosa localizada, fiebre, hipertensión, absceso cervical, reacción similar al lupus, disnea.

Sin embargo, también se menciona que en estos estudios en muchos casos la población es muy poca y de esta manera se justifican los efectos adversos e indican que el Infliximab es un fármaco que presenta seguridad, y se necesitan estudios con una población más abundante para determinar la incidencia de estos efectos adversos marcados por Infliximab en la patología de HS.

Por otra parte, EMA-europea (2019), reporta un ensayo en fase II realizado al Infliximab para evaluar su comportamiento en insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en 150 pacientes con ICC de clase III-IV, a los cuales se les administra tres perfusiones de Infliximab a dosis de 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. Posterior a las 38 semanas de tratamiento se observa que nueve pacientes de 101 tratados con Infliximab murieron. Esto se compara con una sola muerte entre 49 pacientes a los cuales se les administra placebo. Además, se registra reportes de empeoramiento de ICC ya preexistente después del tratamiento con Infliximab.

Se concluye que, a pesar de estos hallazgos reportados, aún los datos no son suficientes para determinar el mecanismo patológico por el cual el Infliximab afecta la ICC. Sin embargo, EMA, lo considera un factor importante y en su ficha técnica, se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, principalmente con diagnóstico de ICC.

El Infliximab representa un tratamiento eficaz y seguro para la población que padece HS. Se recomienda principalmente su uso en casos graves de la patología cuando ya se han utilizado diversas alternativas terapéuticas y ninguna ha demostrado un efecto deseado. Según los estudios reportados, este fármaco parece tener un futuro alentador en estos pacientes ya que se ha observado una disminución de sus lesiones y un aumento en su calidad de vida. Con respecto a su seguridad, no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva por los reportes de un empeoramiento de esta.

## Canakinumab

Houriet *et al.* (2017) realizan un estudio a dos pacientes con edad media de 45 años y diagnóstico de HS en etapa grave. A lo largo de los años ya habían sido tratados con múltiples terapias de antibióticos y corticoesteroides sin presentar ningún éxito, por lo cual se decide aplicar Canakinumab a dosis de 150 mg vía subcutánea. Se logra evidenciar que luego de las semanas cuatro, ocho y la doce, los pacientes presentan una gran mejora de sus lesiones como abscesos y nódulos y responden bien al tratamiento, sin presentar efectos adversos.

La eficacia de este fármaco se evalúa mediante la puntuación de Sartorius para la estadificación clínica y escala analógica visual para el dolor, esto antes y después de aplicado el tratamiento. Se obtiene como resultado una mejora del dolor y una disminución en la puntuación de Sartorius. Por lo cual, los autores indican que el Canakinumab puede representar una terapia muy útil y eficaz para pacientes que padecen de HS en etapas graves, ya que se da una mejora del dolor, inflamación y por lo tanto, en su calidad de vida. Sin embargo, incitan a la realización de más estudios con el fin de confirmar esta eficacia en HS, ya que esta muestra de personas es relativamente pequeña.

Asimismo, Tekin, *et al.* (2017) realizan un estudio a un paciente con diagnóstico de HS, resistente a múltiples terapias, incluyendo antibióticos sistémicos (tetraciclina y clindamicina durante 5 meses) y tópicos e isotretinoína oral, con presencia de lesiones abiertas como nódulos, abscesos y cicatrices, lo cual indica que se encuentra en etapa III según la escala de Hurley. Se le administran otros agentes biológicos sin éxito, por lo cual se inicia terapia con Canakinumab a dosis de 150 mg cada 4 semanas vía subcutánea. Luego de tres inyecciones de Canakinumab, el paciente empeora sus lesiones, lo cual se determina por la puntuación no favorable según la escala de Sartorius.

Sin embargo, los autores mencionan que hay estudios donde si existe eficacia del medicamento, por que intentan responder a la diferencia de los resultados obtenidos en su estudio, indicando que se sospecha que hay diversas variantes clínicas en cada paciente como los factores genéticos. Si esto es así, la expresión de la patología puede contribuir a dar una respuesta impredecible de la HS frente a los distintos fármacos en diferentes pacientes. En la inmunología, por ejemplo, puede ser hasta cierto punto posible que la activación de vías como las de TNF- $\alpha$  o IL-1, sean las responsables del fenotipo de HS individualmente en cada paciente.

Por lo tanto, llegan a la conclusión de que a pesar de que su estudio no obtuvo la respuesta deseada, el Canakinumab sí puede ser eficaz; pero no en todos los pacientes con HS, y sugieren que este estudio sea una base para la realización de más ensayos y pruebas para identificar qué pacientes pueden beneficiarse de las terapias con agentes biológicos. (Tekin, et.al. 2017)

Del mismo modo, Sun *et al.* (2017) realizan un estudio en una paciente de 37 años con diagnóstico en HS, concomitante con PG, con una historia clínica de más de 10 años de tratamientos fallidos, por lo cual se decide iniciar terapia con Infliximab a dosis de 6 mg/kg IV cada cuatro semanas. La paciente presenta una remisión completa de su patología; sin embargo, tuvo una complicación de nefritis intersticial granulomatosa la cual se sospecha que fue inducida por fármacos y se suspendió el Infliximab, aunque no se pudo comprobar que este realmente fuera el causante. Por lo tanto, las lesiones reaparecieron y se decidió iniciar con Canakinumab a dosis de 150 mg semanales durante cuatro semanas, lo que dio como resultado un empeoramiento de la patología.

Por ello, los autores mencionan que no tienen clara la razón por la que esta paciente no respondió al Canakinumab. Sin embargo, se observa una mejor respuesta clínica de la paciente cuando recibe tratamiento con Infliximab, por lo que sugieren que se necesita una mayor investigación científica para determinar la eficacia del Canakinumab en HS, y de esta manera establecer la mejor opción terapéutica en estos pacientes, ya que aún no está claro por qué hay pacientes que responden mejor a terapias con anti-IL (como Canakinumab y Ustekinumab) y otros a terapia con agentes anti-TNF como (Infliximab).

Por otra parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el 2018, realiza una revisión sistémica para determinar la seguridad del Canakinumab, donde se recopilan datos de unos 2600 pacientes que usan dosis entre 2 y 8 mg/kg, con una dosis máxima de 600 mg por vía subcutánea. Se establecen los principales efectos adversos relacionados con Canakinumab que incluyen infecciones relacionadas con el tracto respiratorio superior e inferior, infección de las vías urinarias, infección de oído, candidiasis vulvovaginal y gastroenteritis, las cuales se reportan 1 por cada 10 personas.

Además, se da reacción en el lugar de aplicación de la inyección, disminución del aclaramiento renal de creatinina y proteinuria leve a moderada, dolor abdominal y muscular, y se menciona que en tratamiento a largo plazo no se ven afectados los pacientes con el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas. Se han observado ciertas incidencias de infecciones graves después del uso de Canakinumab, por lo que se recomienda mantener supervisados y controlados a los pacientes durante y después del tratamiento con este fármaco. (AEMPS, 2018)

Asimismo, se desconoce en la actualidad si el tratamiento con Canakinumab representa un riesgo de reactivación de tuberculosis; por esto, es recomendable antes de aplicar el fármaco evaluar si el paciente no presenta tuberculosis activa, además de dar un correcto seguimiento durante y después de la finalización del tratamiento para descartar la aparición de signos o síntomas de tuberculosis. Por otra parte, se reportan casos de neutropenia y leucopenia con Canakinumab, por lo que este fármaco se encuentra contraindicado en esta población. (AEMPS, 2018)

Del mismo modo, Gram (2016) reporta un estudio donde se determina el perfil de seguridad del Canakinumab, realizado a 211 pacientes a dosis de 150 mg o 2 mg/kg cada 8 semanas. Consiste en tres partes, la primera, un período abierto de 8 semanas donde a todos se les administra Canakinumab; la segunda, con un período aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas y opción de retirada del estudio y la tercera fase es un período abierto de 16 semanas donde todos los pacientes reciben Canakinumab.

Como resultado en la primera parte, un 71% de los pacientes a la semana siguiente de comenzar el tratamiento obtienen una respuesta favorable en las lesiones de la piel, y en la semana ocho de tratamiento un 97% de los pacientes alcanzan una respuesta completa al tratamiento. En la segunda parte, en la semana 24, un 81% de los pacientes del grupo de placebo presentan un brote en su piel, esto se compara ante un 0% de los pacientes que reciben Canakinumab. En esta fase los pacientes tratados con Canakinumab experimentan ausencia de sus lesiones en la piel.

En la fase tres, a los pacientes tratados con placebo de la parte dos, se les administra Canakinumab y experimentan una buena respuesta clínica de sus lesiones en la piel. Se reportan dos eventos graves de sepsis urinaria y un episodio de vértigo. Por lo tanto, se determina que Canakinumab presenta seguridad en los pacientes a los cuales se les administra, ya que los efectos adversos son relativamente pocos y en muchos casos llegan a ser leves. (Gram, 2016)

El Canakinumab es un fármaco que puede ser eficaz, pero no en todos los pacientes que presentan HS. Requiere de la realización de más estudios, principalmente en mayor población para garantizar su eficacia, así como determinar mediante diversas pruebas a cuáles pacientes que presentan HS, es viable aplicar este fármaco; aunque se recomienda que la aplicación sea a pacientes que se encuentran en etapa grave de la patología, como en estadio II o III según la escala Hurley. Por otra parte, es un fármaco que presenta seguridad; sin embargo, se debe tener precaución y monitorear a los pacientes que se encuentran en tratamiento ya que se han reportado casos de infecciones severas por su causa, y además, se encuentra contraindicado en pacientes con neutropenia y leucopenia.

### **Ustekinumab**

De acuerdo con Jafari, Hunger & Schlapbach (2020), citando a Santos *et al.* (2014), existe un estudio realizado a una paciente con diagnóstico de HS desde hace 34 años, fumadora, con lesiones recurrentes y graves en etapa III según la escala de Hurley; tratada con múltiples terapias como ciclos de isotretinoína y cirugía hasta en 4 ocasiones en las mamas y en la cara, y tratamiento por dos años con Adalimumab sin efecto alguno. Se decide iniciar terapia con Ustekinumab subcutáneo a dosis de 45 mg en las semanas cero, cuatro y posteriormente cada doce semanas. Luego de la primera aplicación, ya la paciente presentaba mejora de sus lesiones, tres meses después, sus lesiones ya estaban sanas y luego de ocho meses en tratamiento la enfermedad se inactiva, sin recurrencia de sus lesiones.

Según estudios reportados, la HS es una patología que se encuentra muy relacionada con el sistema inmune y sobre todo con una irregularidad de las interleucinas IL-12 y la IL-23, como también del TNF-  $\alpha$ , por lo que el Ustekinumab, al ser un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 12/23, se considera una opción terapéutica eficaz para los pacientes con HS que ya han sido tratados con otros fármacos o con los anti TNF-  $\alpha$ , sin éxito alguno. Sin embargo, se sugiere una realización de más estudios con este fármaco, ya que puede representar una opción alentadora para estos pacientes a largo plazo. (Jafari *et al.* 2020)

Asimismo, Sharon *et al.* (2012) realizan un estudio a un paciente de 55 años, fumador, obeso, diagnosticado desde los 19 años con HS, con regímenes largos de tratamiento con antibióticos, corticoesteroides, isotretinoína oral, metotrexato, adalimumab y micofenolato; por lo cual, al no presentar respuesta clínica, se decide iniciar terapia con Ustekinumab subcutáneo a dosis de 45 mg en las semanas 0, 4 y 12. Se observa leve mejora y se aumenta la dosis a 90 mg cada 8 semanas por al menos un año; el paciente obtuvo una respuesta favorable y sus lesiones sanaron y se da un aumento en su calidad de vida ya que el dolor y la inflamación disminuye considerablemente. No se reportan efectos adversos.

Los autores mencionan que los agentes biológicos suelen ser una terapia alternativa para los pacientes con HS; sin embargo, este paciente no responde al tratamiento con Adalimumab y no acepta una terapia con Infliximab, por lo que se busca otra alternativa como el Ustekinumab, donde se evidencia que resulta ser un tratamiento eficaz en este paciente. Además, incitan a la realización de más estudios en pacientes con HS que han recibido otras terapias sin éxito, con el fin de considerar el Ustekinumab como una terapia viable a largo plazo. (Sharon *et al.* 2012)

Del mismo modo, Takeda *et al.* (2019) realizan una investigación en un paciente de 29 años con diagnóstico de HS, al cual se le administran terapias sin éxito alguno con Infliximab y prednisona; por lo cual, se decide iniciar terapia con Ustekinumab a dosis de 390 mg IV, seguido de 90 mg vía SC cada 8 semanas. Se logra disminuir sus lesiones, así como su inflamación y el dolor del paciente y 10 meses después se observa una remisión de la patología, sin efectos secundarios reportados. Se llega a la conclusión de que el Ustekinumab representa una alternativa terapéutica viable y es eficaz en pacientes con HS que no responden a los demás tratamientos. Sin embargo, recalcan la importancia de continuar con ensayos clínicos a mayor escala para comprobar de manera más científica su uso en pacientes con HS a largo plazo.

Por otra parte, Gulliver *et al.* (2011) realizan un estudio para evaluar la seguridad del Ustekinumab en tres pacientes con HS, a los cuales se les administra de 3 mg a 45 mg a los 0, 1 y 4 meses. La seguridad se evalúa a los 6 meses posteriores de la aplicación. En el primer paciente, las lesiones mejoraron en un 100% y hubo una remisión de la patología sin la presencia de efectos adversos; en el segundo, la mejora de lesiones es de un 25 al 49%, donde en las muestras de cultivos bacterianos de la axila derecha indicaron la presencia de *Staphylococcus aureus* como efecto adverso reportado, el cual se elimina fácilmente con doxiciclina.

En el tercer paciente no existe mejora alguna, y se reportan efectos adversos como dermatitis psoriasiforme, artritis y cistitis. Por lo tanto, determinan que el Ustekinumab representa una terapia muy eficaz en estos pacientes, y su perfil de seguridad es alentador ya que en aquellos en donde el tratamiento sí hizo efecto, los efectos secundarios se consideran leves o no existentes.

Lim & Oon (2019) realizan una revisión sistémica de un estudio donde se evalúa la seguridad del Ustekinumab en diversos pacientes con diagnóstico de HS. Solo cuatro pacientes de doce presentaron algún efecto adverso a dosis de 45 a 90 mg vía subcutánea; de ellos se reportaron que fueron leves y temporales tales como dolor de cabeza, fatiga, infecciones leves en el tracto respiratorio superior. Los autores indican que el Ustekinumab a dosis de 45 a 90 mg representan un fármaco seguro en pacientes que padecen de HS, e incitan a la realización de más estudios con este agente biológico para garantizarles una alternativa terapéutica.

Del mismo modo, Deza *et al.* (2020), realizan un estudio multicéntrico retrospectivo para evaluar la seguridad del Ustekinumab, en un total de seis hospitales con 69 pacientes en tratamiento con este fármaco. La evaluación se realizó en las semanas 16, 24, 32 y 48, donde se determinó que en la semana 16 en un 15,95% de los pacientes ya existía mejoría en sus lesiones con una remisión de la patología y un 73,92% presentaba respuesta y a la semana 48 todavía se mantenía la mejora de las lesiones y la remisión de la patología. Los efectos adversos reportados se consideran como leves, entre ellos nasofaringitis y cefalea, por lo cual no se considera suspender el tratamiento a ningún paciente en estudio, se establece como un fármaco con seguridad para la población.

El Ustekinumab es un fármaco eficaz, con alto potencial para ser considerado una alternativa terapéutica a largo plazo en pacientes con HS, principalmente aquellos que se encuentran en las etapas más severas de la patología y que ya han sido tratados con diversas terapias y con ninguna se ha logrado obtener un efecto clínico deseado; además se considera un fármaco con seguridad para la población ya que los efectos adversos reportados según los estudios, se consideran leves y no se ha necesitado de una suspensión del tratamiento. Sin embargo, todos los autores sugieren la posibilidad de realizar más estudios con el fin de que este fármaco se utilice en una población mayor y de este modo garantizar un tratamiento que brinde una posibilidad de mejora de su calidad de vida.

### **Categoría 3. Ventajas y desventajas que tienen Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab como alternativas terapéuticas para la Hidradenitis Supurativa**

Al caracterizar las ventajas y desventajas de los anticuerpos monoclonales en estudio, se vuelve necesario mencionar primeramente las dosis utilizadas de estos agentes biológicos. En el caso del Infliximab y como lo mencionan Martorell *et al.* (2015) en su estudio, el fármaco es utilizado en pacientes que padecen la enfermedad de Hidradenitis Supurativa, generalmente a dosis de 5mg/kg en las semanas cero, dos y seis y posteriormente cada mes, por medio de una vía de administración intravenosa por perfusión.

Esto representa una desventaja para este fármaco y por consiguiente para aquellos pacientes que requieran su administración, ya que deben trasladarse al hospital para que el personal de salud aplique el medicamento en los tiempos ya antes mencionados y luego deben permanecer por un lapso de dos a tres horas como mínimo para recibir su perfusión, posteriormente quedan bajo supervisión del personal de enfermería por al menos tres horas más para que las enfermeras estén al tanto de algún efecto adverso relacionado con la infusión. (Martorell et.al. 2015)

Ahora bien, siguiendo esta misma línea de la dosis y su vía de administración de los agentes biológicos y específicamente Canakinumab y Ustekinumab, se debe resaltar que cuentan con la ventaja que se administran al organismo de los pacientes con HS de manera subcutánea. En el caso del Canakinumab se utiliza en dosis de 150 mg cada cuatro u ocho semanas, lo cual es una aplicación rápida que tiene la ventaja de que si el paciente se capacita y recibe la información necesaria puede auto inyectarse en su casa y sin necesidad de ir al hospital. (Martorell et.al. 2015)

En el caso del Ustekinumab, este medicamento cuenta con la ventaja también de que en aquellos pacientes que padecen de HS, la dosis generalmente utilizada es de 45 mg específicamente con un intervalo de administración en las semanas cero, cuatro y doce o según el régimen de dosificación que requiera cada paciente, y dependiendo la severidad y el desarrollo de la enfermedad y sus lesiones, la dosis se podría llegar a incrementarse hasta 90 mg cada ocho semanas. (Martorell et.al. 2015)

Por otra parte, con respecto a la vida media de los medicamentos y volviendo al Infliximab, se vuelve sumamente necesario mencionar que este fármaco posee como desventaja que el tiempo medio de vida en el organismo es de 7 a 9 días, lo cual se refiere al tiempo que tarda el fármaco en reducir su concentración a la mitad a nivel sanguíneo, representa una desventaja ya que los pacientes con HS requerirán mayores dosis de medicamentos y de asistencia hospitalaria para sus sesiones de perfusión. (García. Et.al. 2017)

El Canakinumab tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 26 días, lo cual les ofrece a los pacientes la opción de que deban aplicarse menos cantidades de veces al mes el medicamento. Por su parte, el Ustekinumab posee una vida media de 19 días lo cual también representa una gran ventaja en comparación con el Infliximab ya que los pacientes van a requerir menos dosis de fármaco al mes para poder obtener los beneficios terapéuticos deseados. (García. Et.al. 2017).

Otro aspecto que es importante mencionar en cuanto a ventajas y desventajas de los agentes biológicos es la manera en que se lleva cabo su desarrollo ya que de esto se derivan los efectos que van a presentar los pacientes al estar expuestos a estos fármacos. Se ha establecido que los agentes biológicos que son 100% humanos son aquellos que en su nombre poseen la terminación -umab como el Ustekinumab y Canakinumab y que al tener características 100% humanas ofrecen a las personas con HS una mejor tolerancia y disminución de los efectos secundarios. (Villaescusa, 2017)

Ahora bien, dentro del desarrollo de este tipo de fármacos se encuentran los de tipo quiméricos cuya terminación es -ximab como el Infliximab, los cuales son de los agentes biológicos más antiguos ya que su formulación está basada en la utilización de proteínas de parte de ratón y parte humana lo cual representa para las personas con lesiones de HS la desventaja de una menor tolerancia y una mayor cantidad de efectos secundarios. (Villaescusa, 2017)

Por otra parte, Cueva (2020) hace referencia a la utilización de los agentes biológicos en embarazo. El Infliximab tiene ventaja por tener un reporte de un estudio retrospectivo de 1,100 mujeres que tuvieron un parto exitoso luego de que el recién nacido estuviera expuesto a este medicamento durante el primer trimestre de gestación. Para el caso de este fármaco no se reporta un aumento en la tasa de malformaciones del recién nacido; sin embargo, el autor hace referencia a que solo se puede utilizar en embarazo cuando el médico considere el riesgo-beneficio de la madre.

Asimismo, para el caso de los agentes biológicos en estudio, Canakinumab y Ustekinumab, se debe resaltar que ambos cuentan con la desventaja de que con respecto a su utilización durante el estado de gestación, no se encuentran datos que concluyan que su uso sea seguro ni efectivo, ya que la evidencia clínica hasta la fecha no es consistente; por lo cual, en aquellas pacientes con HS que requieran la administración de estos fármacos, se deben de buscar otras alternativas terapéuticas seguras que no causen daño fetal. (Cueva, 2020)

De acuerdo con la última actualización de setiembre 2019, de los principios activos biológicos registrados en el Ministerio de Salud de Costa Rica y haciendo referencia a la disponibilidad de estos fármacos, se debe mencionar que dentro de los anticuerpos monoclonales registrados en esta institución se encuentran Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab, lo cual se toma como una gran ventaja ya que eso quiere decir que los pacientes costarricenses que padezcan HS, podrían tener acceso a cualquier de los tres medicamentos.

Sin embargo, de acuerdo con lo reportado por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), ninguno de los tres anticuerpos monoclonales se encuentra incluido dentro de la lista oficial de medicamentos (LOM), sino que requieren de la aprobación del comité de Farmacoterapia del hospital de la CCSS donde se encuentre el paciente y que antes sea valorado por un médico que considere que es de suma importancia la aplicación de estos fármacos para tratar su patología. (CCSS, 2020)

Estos fármacos se han utilizado en Costa Rica para tratar aquellos pacientes con enfermedad de Crohn; solo son aplicados por un médico especialista, bajo estricta supervisión, con el fin de que el paciente pueda ser tratado si presentara algún efecto adverso después de su aplicación. Esta es una ventaja que representan los tres fármacos en estudio, ya que poseen disponibilidad en el país, según la necesidad del paciente. (CCSS, 2020)

Por último, Eisen (2016), haciendo referencia a los costos económicos de los agentes biológicos, menciona que una de las grandes desventajas que poseen este tipo de terapias biológicas son sus altos precios ya que rondan entre los \$9,300, \$16,000 y \$2.500 para el Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab respectivamente, por unidad de vial o frasco que requieran los pacientes según su peso.

Por esta razón, por lo general para elegir a un paciente que requiera este tipo de terapia biológica, se lleva un largo y tedioso proceso ya que primero se prueban con otras alternativas terapéuticas como lo son tratamientos con antibióticos, corticoesteroides u otras que así valore el médico. Otra desventaja es que estos anticuerpos monoclonales al no tener indicación para HS, los médicos no en todos los casos aprueban su uso por su alto costo. (Eisen, 2016)

En resumen, las tres opciones terapéuticas poseen ventajas y desventajas. Sin embargo, a pesar de las desventajas reportadas en el caso de Infliximab, tales como los altos costos por cada vial, y las largas jornadas de aplicación en el hospital, es el agente biológico con mayor evidencia científica reportada en casos de HS, lo cual lo convierte en una ventaja frente a los pocos estudios realizados y en menor población del Ustekinumab y Canakinumab, pero no se descarta que estos fármacos sean muy eficaces y seguros para ser utilizados en los pacientes con HS, ya que a pesar de los pocos estudios clínicos, se ha observado una respuesta favorable de estos fármacos en las lesiones de HS, y se incita a la realización de mayor cantidad de estudios para respaldar sus efectos terapéuticos y poder brindarles una mejor calidad de vida.

Tabla 21. Ventajas y desventajas de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab

	Infliximab		Canakinumab		Ustekinumab	
	Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja
Dosificación		Desventaja 5mg/kg semanas 0, 2 y 6, luego cada mes	Ventaja 150 mg semanas 4 u 8		Ventaja 45 mg semanas 0, 4 y 12	
Vía de administración		Desventaja VI	Ventaja SC		Ventaja SC	
Vida media		Desventaja 7 a 9 días	Ventaja 26 días			Desventaja 19 días
Anticuerpos Monoclonales 100% Humanos		Desventaja Quimérico	Ventaja 100% Humano		Ventaja 100% Humano	
Estudios en embarazo	Ventaja Estudio retrospectivo en 1100 mujeres			Desventaja		Desventaja
Disponibilidad en Costa Rica	Ventaja		Ventaja		Ventaja	
Costo por cada frasco		Desventaja \$9,300 por vial		Desventaja \$16,000 por vial		Desventaja \$2.500 por vial
Mayor evidencia científica	Ventaja			Desventaja		Desventaja

Nota: Elaboración propia, (2020)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones más relevantes de la investigación en curso, de la forma más clara y breve posible de acuerdo con lo planteado en los objetivos específicos en el capítulo I, dando respuesta a la pregunta de investigación de acuerdo con los resultados obtenidos del capítulo IV de la presente investigación.

### Conclusiones

Objetivo 1. Determinar los efectos terapéuticos de los agentes biológicos Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo farmacológico de los pacientes que presentan Hidradenitis Supurativa.

El Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab no cuentan con aprobación por parte de EMA para ser usados en HS; sin embargo, son agentes biológicos que se utilizan desde hace varios años atrás en estos pacientes y que se ha evidenciado que ayudan a mejorar sus lesiones; por lo tanto, poseen efecto terapéutico en la HS.

Tanto el Infliximab como el Canakinumab y Ustekinumab presentan eficacia terapéutica. No obstante, el Infliximab presenta la mayor cantidad de estudios y cuenta con más evidencia científica para indicar que posee un mayor efecto terapéutico en la mejora de lesiones en pacientes con HS; además, es el segundo agente biológico más utilizado después del Adalimumab, en estos pacientes.

Según estudios reportados, el Canakinumab es un fármaco que de acuerdo con su mecanismo de acción, ayuda a las enfermedades autoinmunes, pero al utilizarse en pacientes con HS grave, requiere de un mayor nivel de evidencia científica para garantizar su eficacia terapéutica en ellos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el Ustekinumab posee efecto terapéutico en pacientes con HS, por lo que da un resultado prometedor e incita a la realización de más estudios con mayor población con el fin de que este agente biológico se utilice con mayor frecuencia en casos graves de HS.

Objetivo 2. Comparar la eficacia y seguridad de las terapias biológicas con Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en el manejo sistémico de la Hidradenitis Supurativa con el fin de determinar la mejor opción terapéutica.

El Infliximab es un agente biológico muy eficaz según lo demuestran los diversos estudios clínicos y posee gran potencial para considerarse como una alternativa terapéutica viable a largo plazo, en pacientes que presentan estados severos de la HS, en estadio II o III en escala de Hurley y que ya han sido tratados con diversos medicamentos sin respuesta clínica.

Además, de acuerdo con los estudios reportados, presenta seguridad en pacientes que padecen HS, exceptuando aquellos que poseen insuficiencia cardíaca congestiva, ya que en estos se encuentra contraindicado según un reporte de EMA, puesto que puede empeorar la ICC ya preexistente de la persona.

Al realizar la comparación de estudios, el Canakinumab es un fármaco que presenta eficacia; pero se ha demostrado que no en todos los pacientes que padecen HS. Por lo tanto, requiere de más estudios para garantizar una posible opción terapéutica a largo plazo y de esta forma poder indicar a cuáles pacientes es viable administrar esta terapia.

El Canakinumab presenta seguridad en el momento de administrarse a los pacientes; sin embargo, se han reportado unos pocos casos de infecciones a causa de este fármaco, por lo cual se debe administrar con precaución y monitoreando a los pacientes. Además, se encuentra contraindicado en personas que presenten neutropenia y leucopenia.

El Ustekinumab es una terapia que se ha demostrado eficacia y que es bien tolerado por las personas, ya que no se han reportado casos en pacientes con HS que no acepten de manera adecuada el tratamiento; sin embargo, requiere de más estudios, con una mayor población, para garantizar un tratamiento a largo plazo.

El Ustekinumab es un agente biológico que presenta seguridad para la población a la cual se le administra, ya que, según los análisis de los estudios, los efectos adversos reportados se consideran leves, y en ningún caso se ha tenido que suspender el tratamiento, sino que los pacientes presentan buena respuesta al mismo.

Objetivo 3. Caracterizar las ventajas y desventajas que tienen Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab como alternativas terapéuticas para la Hidradenitis Supurativa.

El Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab son terapias que presentan la ventaja de que poseen registro por parte del Ministerio de Salud en Costa Rica, y en caso de que el médico valore al paciente y este requiera tratamiento, la CCSS se lo proporciona, a pesar de no estar incluidos en la LOM.

No obstante, tienen como desventaja los altos costos de tratamiento ya que, al ser tan elevados, no todos son candidatos para obtenerlos, por lo que se dificulta que los pacientes con HS puedan adquirir estas terapias alternativas con agentes biológicos.

El Canakinumab y el Ustekinumab tienen la ventaja sobre el Infliximab de que se pueden administrar vía subcutánea; por lo tanto, su aplicación es más rápida. En cambio, el Infliximab solo se administra por perfusión, vía intravenosa, y el paciente debe estar más de seis horas en el hospital hasta que lo den de alta, por si llega a presentar algún efecto adverso luego de la infusión.

El Canakinumab presenta la ventaja de que posee una vida media de 26 días, por lo cual los pacientes tienen la posibilidad de asistir menos veces al centro médico para la aplicación del fármaco, ya que este tarda más días en el organismo; por el contrario, Infliximab posee una vida media de 7 a 9 días.

Se puede concluir, para dar respuesta a la pregunta planteada en el capítulo I de la presente investigación, que de acuerdo con la literatura analizada, el Infliximab es el fármaco que posee la mayor evidencia científica que lo respalda, además es el más utilizado en pacientes con HS; pues a pesar de las desventajas que posee, es un fármaco que ha demostrado tener efecto terapéutico aceptable, ser seguro y eficaz, por lo que se determina que es la mejor opción terapéutica hasta el momento en comparación con el Canakinumab y Ustekinumab, para el manejo farmacológico de la Hidradenitis Supurativa.

## **Recomendaciones**

A los médicos, en especial a los dermatólogos, actualizar sus conocimientos en esta patología para un diagnóstico eficaz de la HS, así como conocer estas terapias alternativas para poder utilizarlas en estos pacientes que, aunque no tienen cura; pueden darles una opción para mejorar su calidad de vida.

A la Caja Costarricense del Seguro Social, incluir el Infliximab, Canakinumab y Ustekinumab en su lista oficial de medicamentos (LOM), con el fin de otorgar acceso a mayor población costarricense que necesite estas terapias.

A las Universidades que cuenten con una Facultad de Ciencias de la Salud, incluir en su plan de estudio los agentes biológicos en diversas patologías ya que son una herramienta útil y en muchos casos representan una terapia eficaz y segura a futuro de muchas patologías como la HS.

Además, fomentar en los estudiantes de ciencias de la salud la realización de más investigaciones sobre alternativas terapéuticas basadas en agentes biológicos, sobre todo en patologías que no tienen cura.

Al Colegio de Farmacéuticos, dar capacitaciones sobre agentes biológicos con el fin de informar a los profesionales en farmacia sobre estas terapias y de esta manera poder orientar a los pacientes sobre el uso y cuidado de estos fármacos.

A los futuros investigadores, realizar una continuación de este estudio a nivel nacional, con el fin de dar a conocer estas terapias a los profesionales en salud y poder otorgar una alternativa terapéutica a los pacientes de HS, en Costa Rica.

A los futuros investigadores, desarrollar una investigación de tipo cuantitativa acerca de las enfermedades de la piel, principalmente en HS, sobre los efectos en su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alegre, V. (2020). *Estructura y patología de la piel*. Academia Española de dermatología.
- Areosa, L. Llatas., F. & Prieto., J. (2017). Formación dermatológica en hidradenitis suppurativa o acné inversa. *Enfermería Dermatológica*, 11(31), 11-21. En <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6324065>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2018). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Canakinumab (Ilaris®)*.
- Barros de Oliveira., C. Sakata., R. Issy., A. Gerola., L. Salomão., R. (2011). Citocinas y dolor. *Revista Brasileira de Anestesiología*, 61(2), 260-265. En: [https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es\\_v61n2a14.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es_v61n2a14.pdf)
- Baerveldt, E. M., Kappen, J. H., Thio, H. B., van Laar, J. A., Van Hagen, P. M., & Prens, E. P. (2013). Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(4), 626-627. En <https://ard.bmj.com/content/72/4/626.short>
- Blok, J. L., Li, K., Brodmerkel, C., Horvátovich, P., Jonkman, M. F., & Horváth, B. (2016). Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *British Journal of Dermatology*, 8(6), 2-7.
- Blok, J. L., Van Hattem, S., Jonkman, M. F., & Horváth, B. (2013). Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 168(2), 243-252. En <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.12104>
- Brüel., A. Christensen., E. Trandum-Jensen., J. Qvortrup., K. & Geneser., F. (2015). *Geneser histología* (4a. ed.). En <https://booksmedicos.org/geneser-histologia-4a-edicion/>

- Bruzzese, V. (2012). Pyoderma Gangrenosum, Acne Conglobata, Suppurative Hidradenitis, and Axial Spondyloarthritis: Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 18(8), 413-415. En [https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2012/12000/Pyoderma\\_Gangrenosum,\\_Acne\\_Conglobata,\\_Suppurative.7.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2012/12000/Pyoderma_Gangrenosum,_Acne_Conglobata,_Suppurative.7.aspx)
- CAEME, (2019). *¿Qué es la 'Farmacovigilancia y cómo ayuda a garantizar la seguridad de los medicamentos?* En <https://www.caeme.org.ar/que-es-la-farmacovigilancia-y-como-ayuda-a-garantizar-la-seguridad-de-los-medicamentos/>
- Calleja, et al. (2017). *Iniciativa estratégica de salud para la definición del estándar óptimo de cuidados para los pacientes con hidradenitis supurativa.* En [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/hidradenitis/InformeHercules5\\_06\\_17.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/hidradenitis/InformeHercules5_06_17.pdf)
- Cifuentes., L, Victoria., J. (2019). La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea. *Dermatol Rev Mex.*, 63(5):534-538. En <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2019/rmd195q.pdf>
- Cortés, A. (2019). *Hidradenitis supurativa: revisión de tratamientos y resultados de adalimumab en vida real.* Facultad de Farmacia Universidad Complutense. España.
- Conte., E. (s.f). Hechos sobre la hidradenitis supurativa. *Pine Belt Dermatology.* En <https://www.pinebeltderm.com/blog/know-the-facts-about-hidradenitis-suppurativa-aka-hs>
- Charrúa, L., Maldonado, R., Avendaño, O., Navarrete, T., Osorio, R., Jiménez, B. (2006). Hidradenitis supurativa. *Medigraphic.* 7(2) 1-2. En <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2006/cc064f.pdf>
- Cueva., M. (2017). *Reacciones adversas en pacientes tratados con infliximab mediante el uso de la farmacovigilancia intensiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.*
- DeFazio, M. V., Economides, J. M., King, K. S., Han, K. D., Shanmugam, V. K., Attinger, C. E., & Evans, K. K. (2016). Outcomes after combined radical resection and targeted biologic therapy for the management of recalcitrant hidradenitis suppurativa. *Annals of plastic surgery*, 6(4), 2-6.

- Delage, M., Samimi, M., Atlan, M., Machet, L., Lorette, G., & Maruani, A. (2011). Efficacy of infliximab for hidradenitis suppurativa: assessment of clinical and biological inflammatory markers. *Acta dermato-venereológica*, 91(2), 169-171. En <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2011/00000091/00000002/art00009>
- Deza, D. C., López, S. G., Blasco, M. L., Lidón, R. V., de la Puerta, J. N., Gonzalez, E. P., ... & Villarino, M. A. (2020). Eficacia y seguridad de ustekinumab en la práctica clínica real. Estudio multicéntrico retrospectivo. Cohorte ARAINF. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(3), 126-132.
- Drugs.com. (2020). *Canakinumab*. En <https://www.drugs.com/mtm/canakinumab.html>
- Drugbank., (2020). *Canakinumab*. En <https://go.drugbank.com/drugs/DB06168>
- Drugs.com. (2020). *Ustekinumab*. En <https://www.drugs.com/mtm/ustekinumab.html>
- Drugbank., (2020). *Ustekinumab*. En <https://go.drugbank.com/drugs/DB05679>
- Drugs.com. (2020). *Infliximab*. En <https://www.drugs.com/mtm/infliximab.html>
- Drugbank., (2020). *Infliximab*. En <https://go.drugbank.com/drugs/DB00065>
- EMA-europea, (2020). *Ustekinumab ficha técnica*. En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf)
- EMA-europea, (2020). *Infliximab ficha técnica*. En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf)
- Eisen, D. B. (2016). Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *The British journal of dermatology*, 174(4), 718-719. En <https://europepmc.org/article/med/27115586>
- Garlanda, C., Dinarello, C. A., & Mantovani, A. (2013). The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 39(6), 1003-1018.
- García., S. García., P. & Ramos., F. (2011). *Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales*.

- Gram, H. (2016). Preclinical characterization and clinical development of ILARIS®(canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Current opinion in chemical biology*, 32, 1-9. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593115001507>
- Graziola., E. (2000). *Interleuquinas*. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.
- Grant, A., González, T., Montgomery, M., Cardenas, V., Kerdel, F. (2010). 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*, 13 (12) 1-12. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962209007828>
- García-Martínez, F. J., Pascual, J. C., López-Martín, I., Pereyra-Rodríguez, J. J., Calatayud, A. M., Salgado-Boquete, L., & Labandeira-García, J. (2017). Actualización en hidrosadenitis supurativa en Atención Primaria. *SEMERGEN-Medicina de familia*, 9(2), 2-3.
- García-Valdés, L., Flores-Ochoa, J. F., Vega-Memije, M. E., & Arenas, R. (2017). Hidradenitis Suppurativa. Part I. Epidemiology, Etiopathogeny, Clinical Data and Diagnosis. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 15(3), 4-5.
- Gill, L., Williams, M., & Hamzavi, I. (2014). *Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts*. En [https://pdfs.semanticscholar.org/2819/c4a1e430f9eaebee796f7d0a9f1a5682c436.pdf?\\_ga=2.75977116.807497750.1601248265-1764049451.1590459354](https://pdfs.semanticscholar.org/2819/c4a1e430f9eaebee796f7d0a9f1a5682c436.pdf?_ga=2.75977116.807497750.1601248265-1764049451.1590459354)
- Gulliver, P., Jemec, E., Baker, K. (2012). Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 4 (4) 1-4.
- Grossberg, A., & Gaspari, A. (2015). Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum treated with infliximab. *Cutis*, 95(6), 337-342. En <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125210/>

- Hessam., S. Sand., M. Georgas., D. Anders., A. & Bechara., F. (2016). Microbial profile and antimicrobial susceptibility of bacteria found in inflammatory hidradenitis suppurativa lesions. *Skin Pharmacology and Physiology*, 29(3), 161-167. En <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351708/>
- Herane., M. & Cabrera., R. (2012). Hidrosadenitis supurativa y procesos afines. *Más Dermatología*. (16), 4-12. En [https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Hidrosadenitis+supurativa+y+procesos+afines&btnG=](https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Hidrosadenitis+supurativa+y+procesos+afines&btnG=)
- Houriet, C., Jafari, S., Thomi, R., Schlapbach, C., Borradori, L., Yawalkar, N., Hunger, R. (2017). Canakinumab for Severe Hidradenitis Suppurativa. Preliminary Experience in 2 Cases. *JAMA dermatology*, 3 (2) 2-3.
- Ingram, J. R., Woo, P. N., Chua, S. L., Ormerod, A. D., Desai, N., Kai, A. C., & Piguet, V. (2015). Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). En <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010081.pub2/full>
- Jafari, S. M. S., Hunger, R. E., & Schlapbach, C. (2020). Hidradenitis suppurativa: Current understanding of pathogenic mechanisms and suggestion for treatment algorithm. *Frontiers in Medicine*, 7. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064439/>
- Jaeger, T., Andres, C., Grosber, M., Zirbs, M., Hein, R., Ring, J., & Traidl-Hoffmann, C. (2013). Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa--rapid response to canakinumab (anti-IL-1 $\beta$ ). *European journal of dermatology: EJD*, 3(2), 1-2.
- Katoulis., A. Koumaki., D. Liakou., A. Vrioni., G. Koumaki., V. Kontogiorgi., D. Tzima., K. Tsakris., A. & Rigopoulos., D. (2015). Aerobic and anaerobic bacteriology of hidradenitis suppurativa: a study of 22 cases. *Skin appendage disorders*, 1(2), 55-59. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857810/>
- Kocatürk, E. & Can., P. (2016). *Anakinra in Immunomodulatory and immunosuppressive drugs in dermatology*. En [https://www.researchgate.net/publication/316430403\\_Anakinra\\_in\\_Immunomodulatory\\_and\\_immunosuppressive\\_drugs\\_in\\_dermatology](https://www.researchgate.net/publication/316430403_Anakinra_in_Immunomodulatory_and_immunosuppressive_drugs_in_dermatology)

- Kelly, G. & Prens., E. (2016). Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatologic clinics*, 34(1), 51-58. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073386351500100X?via%3Dihub>
- Lasocki, A., Sinclair, R., Foley, P., & Saunders, H. (2010). Hidradenitis suppurativa responding to treatment with infliximab. *Australasian journal of dermatology*, 5(4), 2-5.
- Lavieri, A., Sehtman, A., Greco, C., & Acevedo, A. (2016). Otra mirada hacia la hidradenitis suppurativa: cuando las terapias de tercera línea se convierten en la primera indicación. *Dermatología Argentina*, 13(1), 2.
- Lindhardt., D, Borut., G, Jemec., E. (2019). Hidradenitis suppurativa. *Intramed*. En <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=91828>
- Lim, S. Y. D., & Oon, H. H. (2019). Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics: targets & therapy*, 13, 53. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526329/>
- Lynch, S. (2016). *Eficacia y seguridad del fármaco*. En <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco>.
- Martini, F. Timmons., M. & Tallitsch., R. (2009). *Anatomía Humana*. En <http://dipsa.com/ClanDunant/Textos/TUM%2020Anatomia%20Humana%20Martini.pdf>
- Martorell, A. (2016). Asociación entre hidradenitis suppurativa y enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*, 15(2), 57-64.
- Martorell, A., García-Martínez, F. J., Jiménez-Gallo, D., Pascual, J. C., Pereyra-Rodriguez, J., Salgado, L., & Vilarrasa, E. (2015). Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliográficas*, 13(2), 1-2.
- Martorella., A, García, J., Jiménez, D., Pascuald, J., Pereyra, J., Salgadof, L., & Villarrasag, E. (2015). Actualización en hidradenitis suppurativa (II): aspectos terapéuticos Update on Hidradenitis Suppurative (Part II): Treatment. 16(11), 1-11. Elsevier.

- Mayo Clinic. (2019). *Hidrosadenitis Suppurativa*. En <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hidradenitis-suppurativa/diagnosis-treatment/drc-20352311>
- Mayo Clinic. (2019). *Hidrosadenitis Suppurativa*. En <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hidradenitis-suppurativa/symptoms-causes/syc-20352306>
- Megías., M. Molist., P. Pombal., M. (2018). *Atlas de Histología Vegetal y Animal, Queratinocito, Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud*. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. 10(5)4-9 En <https://mmegias.webs.uvigo.es/descargas/tipos-cel-queratinocito.pdf>.
- Merino., A. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*, 26(5), 301-306. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485310002914>
- Mora., X. (2012). *Diferenciando bacterias gram+ y gram-*. En <https://seleccionesavicolas.com/pdf-files/2012/2/6536-diferenciando-bacterias-gran-y-gram.pdf>
- Marotto, D., Batticciotto, A., Ceribelli, A., & Puttini, P. S. (2019). The journey of canakinumab; on-and off-label indications. *Beyond Rheumatology*, 1(1), 22-30. En <http://beyond-rheumatology.org/index.php/br/article/view/4>
- Moriarty, B., Jiyad, Z., & Creamer, D. (2014). Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *British journal of dermatology*, 2(2) 1-2. Recuperado:<https://pascalfrancis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=28440973>
- Moschella, S. L. (2007). Is there a role for infliximab in the current therapy of hidradenitis suppurativa? A report of three treated cases. *International journal of dermatology*, 46(12), 1287-1291. En <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2007.03293.x>
- Navarrete., G. (2003). *Histología de la piel*. Posgrado de Dermatopatología. UNAM.
- Nassar., D. & Revuz., J. (2008). Hidrosadenitis suppurativa o enfermedad de Verneuil. *Dermatología*, 42(2), 1-9. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289608703534>

- Novartis Pharma GmbH. (2020). *Canakinumab ficha técnica*. En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_es.pdf)
- Pedraz, J., & Daudén, E. (2008). Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa. *Actas Dermo Sifiliográficas*, 99(2), 101-110. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731008746313>
- Prens., E., & Deckers., I. (2015). Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5), S8-S11. En <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962215019933>
- Provini, L. E., Stellar, J. J., Stetzer, M. N., Nguyen, P. D., & Jen, M. (2019). Combination hyperbaric oxygen therapy and ustekinumab for severe hidradenitis suppurativa. *Pediatric dermatology*, 36(3), 381-383. En <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.13775>
- Quesada Musa, C., Fung Fallas, M. P., & Medina Correas, N. V. (2020). Hidradenitis suppurativa: una revisión bibliográfica. *Revista Médica Sinergia*, 9(01), 3-4. En <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/367/762>
- Revuz, J. (2015). Hidradenitis suppurativa. *EMC-Dermatología*, 16(2), 10-11.
- Rezk, M., & Pieper, B. (2017). Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatology and therapy*, 10(2), 1-2.
- Rodríguez., G. (2018). *Efecto terapéutico*. En <https://www.studocu.com/ec/document/universidad-de-guayaquil/farmacologia/apuntes/efecto-terapeutico/3584825/view>.
- Ross., M. H., & Wojciech, P. (2016). *Histología. Biología Celular y Molecular*. Séptima edición. En <https://suretkasoluciones.wixsite.com/librosmedicinapdfpost/ross-histolog%C3%ADa-textoy-atlas correlaci%C3%B3n-con-biolog%C3%ADa-molecular-y-celular-7ma-edici%C3%B3n-pdf-mega>
- Santos, M. I., García, S., Del, M. O. R., & Pozo, T. (2014). Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas dermo-sifiliográficas*, 2(2), 1-2.

- Savage, K., Flood, K., Porter, M., Kimball, A. (2019). TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Therapeutic advances in chronic disease*, 12(3), 2-4.
- Sun, N. Z., Ro, T., Jolly, P., & Sayed, C. J. (2017). Non-response to interleukin-1 antagonist canakinumab in two patients with refractory pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10(9), 36. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749618/>
- Sharon, V. R., Garcia, M. S., Bagheri, S., Goodarzi, H., Yang, C., Ono, Y., & Maverakis, E. (2012). Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta dermatovenereológica*, 92(3), 320-321. En <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2012/00000092/00000003/art00025>
- Shanmugam., V. Mulani, S., McNish., S. Harris., S., Buescher, T., & Amdur, R. (2018). Longitudinal observational study of hidradenitis suppurativa: impact of surgical intervention with adjunctive biologic therapy. *International journal of dermatology*, 57(1), 62-69. En <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.13798>.
- Sepúlveda., J. Soto., A. (2014). *Atlas de Histología. Biología celular y tisular*. 2ed. En <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506&sectionid=98183941>
- Solórzano, A. (2016). *Hidradenitis suppurativa ¿Que sabemos de dermatología?* Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. Costa Rica.
- Takeda, K., Kikuchi, K., Kanazawa, Y., Yamasaki, K., Aiba, S. (2019). Ustekinumab treatment for hidradenitis suppurativa. *The Journal of Dermatology*, 4 (4) 1-4.
- Tekin, B., Salman, A., & Ergun, T. (2017). Hidradenitis suppurativa unresponsive to canakinumab treatment: a case report. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 83(5), 615. En <https://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=5;page=615;epage=617;aulast=Tekin>

- Van der Zee., H, Laman., JD, Ruiter., L., Dik., W y Prens., E. (2012). El tratamiento de la hidradenitis supurativa con adalimumab (factor de necrosis antitumoral  $\alpha$ ) mejora la inflamación de la piel: un estudio in situ y ex vivo. *Revista británica de dermatología*, 166 (2), 298-305. En: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x>
- Van Rappard, D. C., Limpens, J., & Mekkes, J. R. (2013). The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF- $\alpha$  inhibitors: a systematic review. *Journal of dermatological treatment*, 24(5), 392-404. En <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546634.2012.674193>
- Valdés., L. Flores., J. Vega., M. Arenas., R. (2017). *Hidrosadenitis supurativa. Parte I. Epidemiología, etiopatogenia, clínica y su diagnóstico. Pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México*. En: <https://dcmq.com.mx/edici%C3%B3n-julio-septiembre-2017-volumen-15-n%C3%BAmero-3/572-hidrosadenitis-supurativa-parte-i-epidemiolog%C3%ADa,-etiopatogenia,-cl%C3%ADnica-y-su-diagn%C3%B3stico>
- Van Rappard, D. C., & Mekkes, J. R. (2012). Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *British Journal of Dermatology*, 3(2), 1-2.
- Vargas., L. (2017). Impacto de la hidradenitis supurativa en la calidad de vida de los pacientes españoles. En <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/11732>
- Villaescusa., L. (2017). Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama actual del medicamento*, 41(409), 1022-1028. En <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/12/13/120423.pdf>
- Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gammasecretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. (2010) 330:1065. En <https://science.sciencemag.org/content/330/6007/1065.abstract>