



*ugr*

Universidad  
de **Granada**

## **TESIS DOCTORAL**

**IMPLICACIONES DE LA ECOGRAFÍA CUTÁNEA  
Y DE LA INMUNOMODULACIÓN SISTÉMICA EN  
EL TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO DE LA  
HIDRADENITIS SUPURATIVA.**

**LUIS SALVADOR RODRÍGUEZ**

**Director: Alejandro Molina Leyva**

**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y**

**Salud Pública**

**Área de Dermatología**

**2022**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Luis Salvador Rodríguez  
ISBN: 978-84-1117-267-7  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/73968>



# **IMPLICACIONES DE LA ECOGRAFÍA CUTÁNEA Y DE LA INMUNOMODULACIÓN SISTÉMICA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.**

Tesis Doctoral que presenta Luis Salvador Rodríguez para aspirar al Título de Doctor

Granada, 25 de Noviembre de 2021

**Director de la Tesis**

**D. Alejandro Molina Leyva**

Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al director de la presente Tesis Doctoral y amigo, Alejandro Molina Leyva, por su paciencia, su tiempo y su constante apoyo. Por todas esas tardes al otro lado del auricular, riéndonos mientras desarrollábamos nuestras dotes de construcción. Por los golpes en la pared. Por animarme a seguir investigando a pesar de las dificultades que surgiesen por el camino. La casualidad quiso que fueses la persona que supervisó mi primera comunicación en un congreso científico y con tu incansable ayuda se culmina en este trabajo mi mayor logro como investigador. Gracias por sacar lo máximo de mi.

A mi actual jefe y primer tutor, Salvador Arias Santiago. Por tu ejemplo diario de trabajo, sacrificio y esfuerzo, que han servido tantas veces como motivación para seguir adelante y llegar lo más lejos posible. Gracias por confiar en mi como investigador y ayudarme en mi formación como dermatólogo.

A todos los adjuntos que han contribuido en mi desarrollo y formación como especialista en dermatología, muchos de los cuales se han convertido en verdaderos amigos además de compañeros de trabajo. Mención especial para José María, Marian y Bea, que fueron quienes me enseñaron a dar los primeros pasos en esta especialidad tan bonita y apasionante, acogéndome y ayudándome con mucha paciencia y mucho cariño. A mis residentes mayores y menores que han participado en mi crecimiento formativo del mismo modo que yo he intentado participar en el suyo. Por todas esas tardes en el servicio de urgencias aprendiendo en compañía y por todos los buenos ratos vividos.

A los Magics, que suponen un pilar fundamental. A Carlos, el mejor CoR que se puede tener y que tanto me ha ayudado en la elaboración de esta Tesis Doctoral, facilitándome de manera generosa su tiempo cuando necesitaba ayuda. Por los paseos a altas horas en Bilbao comiendo un kebab o la ruta con paparajotes de Murcia. A Antonio, por zarandearme en las taquillas y enseñarme cosas de la profesión que no se aprenden en los libros. Por tu alegría y por ese delicioso arroz con conejo. CEM. A David, por estar siempre disponible para echar una

mano ante las dudas. Por su sabiduría infinita y por saberse síndromes que me cuesta pronunciar hasta viéndolos escritos. Eres un genio.

A las compañeras de enfermería y a las auxiliares y administrativos, por facilitarme el día a día en el trabajo y por generar siempre un clima agradable. Por vuestra permanente disponibilidad y ayuda a la hora de citar y realizar curas a los pacientes que forman parte de esta Tesis Doctoral, sin importar que en muchas ocasiones supusiese una carga extra de trabajo. Muchas gracias.

Como no, a todos los pacientes que de forma generosa han querido contribuir a esta investigación.

A mis amigos de Cáceres y a mis amigos y compañeros de residencia, por todos los buenos ratos que hemos pasado y que han contribuido a que disfrute mucho durante mi estancia en Granada. En especial a Víctor, Adolfo, Jorge, Diego y María. Fito, al final lo he conseguido.

A Patricia, por ser la luz que ilumina mi camino durante los últimos años. Por dejarme compartir mi vida contigo y hacerla mucho más feliz. Por todo el apoyo que me has dado en los momentos más difíciles. Por todo lo que me aportas y complementas.

Y por último, pero no por ello menos importante, a mi familia. A mis padres Juan y Lola por el esfuerzo que han realizado siempre para poder ofrecerme todas las posibilidades formativas. Por enseñarme el valor del trabajo y el esfuerzo diario. Por animarme y apoyarme desde el primer día que inicié mi camino en el ámbito sanitario, y por compartir conmigo los éxitos alcanzados. Esta Tesis Doctoral es también en gran parte gracias a vosotros. A mi hermana Lucía, por ser una luchadora, por demostrarme que nunca se puede bajar la cabeza ante nada, y por enseñarme que no hay meta imposible por lejana que parezca. Por toda la ayuda incondicional que siempre me das, y por estar al otro lado del teléfono siempre que te necesito. Y como no, a mi familia política, Antonio, Fuensanta, Fuen, Jorge y María, que desde el primer día me habéis acogido en vuestra vida y habéis disfrutado con los progresos de esta Tesis Doctoral.

# APORTACIONES CIENTÍFICAS

## Publicaciones científicas (JCR 2020)

**1. Autores:** Salvador-Rodríguez, L; Arias-Santiago, S; Molina-Leyva, A.

**Título:** Ultrasound-assisted intralesional corticosteroid infiltrations for patients with hidradenitis suppurativa.

**Referencia:** Sci Rep. 2020 Oct 13;10(1):17551.

**Factor de impacto:** 4.380 Multidisciplinary Sciences Q1 (17/72).

**2. Autores:** Cuenca-Barrales, C; Salvador-Rodríguez, L; Arias-Santiago, S; Molina-Leyva, A.

**Título:** Pre-operative ultrasound planning in the surgical management of patients with hidradenitis suppurativa

**Referencia:** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct;34(10):2362-2367.

**Factor de impacto:** 6.166 Dermatology Q1 (7/69).

**3. Autores:** Salvador-Rodríguez, L; Cuenca-Barrales, C; Arias-Santiago, S; Molina-Leyva, A.

**Título:** Neoadjuvant Biologic Therapy in the Surgical Management of Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cohort Study

**Referencia:** Acta Derm Venereol. 2020 Sep 8;100(16):adv00257.

**Factor de impacto:** 4.437 Dermatology Q1 (15/69).

**4. Autores:** Salvador-Rodríguez, L; Montero-Vílchez, T; Arias-Santiago, S; Molina-Leyva, A.

**Título:** Paradoxical Hidradenitis Suppurativa in Patients Receiving TNF- $\alpha$  Inhibitors: Case Series, Systematic Review, and Case Meta-Analysis

**Referencia:** Dermatology. 2020;236(4):307-313.

**Factor de impacto:** 5.366 Dermatology Q1 (9/69).



## **Comunicaciones orales, pósteres y ponencias en congresos**

**1. Comunicación en Congreso Regional:** Reunión anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV.

Entidad organizadora: Sección Territorial Andaluza de la AEDV

Lugar: Almería

Fecha: 09/03/2018-10/03/2018

Título: Hidrosadenitis supurativa paradójica en pacientes bajo tratamiento anti-TNF: descripción de dos casos y revisión de la literatura.

**2. Ponencia en Congreso Regional:** Reunión anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV.

Entidad organizadora: Sección Territorial Andaluza de la AEDV

Lugar: Cádiz

Fecha: 22/03/2019-23/03/2019

Título: Efectividad y seguridad del empleo de corticoides intralesionales en el tratamiento de lesiones inflamatorias en pacientes con hidrosadenitis supurativa.

**3. Comunicación en Congreso Internacional:** EADV Congress.

Entidad organizadora: European Academy of Dermatology and Venereology

Lugar: Madrid

Fecha: 09/10/2019-13/10/2019

Título: Intralesional corticosteroids for the treatment of 247 inflammatory lesions in patients with hidradenitis suppurativa: prospective, ultrasound-controlled case series study.

**4. Comunicación en Congreso Nacional:** XXXII Reunión del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía de la AEDV (GEDOC).

Entidad organizadora: Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía de la AEDV

Lugar: Logroño

Fecha: 29/11/2019-30/11/2019

Título: Terapia biológica y cirugía en hidradenitis supurativa.

**5. Comunicación en Congreso Internacional:** IX Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation

Entidad organizadora: European Hidradenitis Suppurativa Foundation

Lugar: Atenas

Fecha: 05/02/2020-07/02/2020

Título: Paradoxical hidradenitis suppurativa in patients under TNF-alpha inhibitor treatment: systematic review and therapeutic approach assessment.

**6. Comunicación en Congreso Nacional:** Congreso Nacional AEDV

Entidad organizadora: Academia Española de Dermatología y Venereología

Lugar: Congreso virtual online debido a la pandemia

Fecha: 19/11/2020-21/11/2020

Título: Ecografía y cirugía en la hidradenitis supurativa.

**7. Comunicación en Congreso Nacional:** VII Reunión Nacional de Ecografía Dermatológica

Entidad organizadora: Grupo Español de Ecografía Dermatológica

Lugar: Granada. Congreso virtual online debido a la pandemia

Fecha: 26/11/2020

Título: Evaluación ecográfica prequirúrgica en la Hidradenitis Supurativa

**8. Comunicación en Congreso Regional:** Reunión anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV.

Entidad organizadora: Sección Territorial Andaluza de la AEDV

Lugar: Congreso virtual online debido a la pandemia

Fecha: 05/03/2021-06/03/2021

Título: Impacto de una intervención quirúrgica con terapia biológica concomitante en pacientes con hidradenitis supurativa. Estudio de cohortes prospectivo

## **Premios**

Premios de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Año 2020. Premio ilustre colegio oficial de médicos de Almería. TITULO: PRE-OPERATIVE ULTRASOUND PLANNING IN THE SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA. Autores: C. Cuenca Barrales; L. Salvador Rodríguez; S. Arias Santiago; A. Molina Leyva

# ÍNDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>23</b>
1.1 Definición de hidradenitis supurativa .....	25
1.2 Epidemiología .....	26
1.3 Patogenia .....	27
1.4 Factores etiológicos .....	29
1.5 Clínica .....	32
1.6 Comorbilidades .....	35
1.7 Diagnóstico y estadificación.....	38
1.8 Tratamiento .....	41
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>53</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>57</b>
4.1 Objetivo 1 .....	59
4.2 Objetivo 2 .....	61
4.3 Objetivo 3 .....	63
4.4 Objetivo 4 .....	65
4.5 Análisis estadístico.....	66
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>67</b>
5.1 Estudio 1: Utilidad de la ecografía cutánea en el tratamiento médico intralesional de pacientes con HS.....	69
5.2 Estudio 2: Utilidad de la ecografía cutánea en la planificación quirúrgica de pacientes con HS.....	97

5.3	Estudio 3: Seguridad y efectividad de los fármacos biológicos en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa. ....	121
5.4	Estudio 4: Estrategia terapéutica ante una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos. ....	139
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
6.1	TEMA DE INVESTIGACIÓN .....	163
6.2	METODOLOGÍA .....	164
6.2.1	Estudio 1 .....	164
6.2.2	Estudio 2 .....	164
6.2.3	Estudio 3 .....	165
6.2.4	Estudio 4 .....	166
6.3	RESULTADOS.....	168
6.3.1	Utilidad de la ecografía cutánea en el tratamiento médico intralesional de pacientes con HS.....	168
6.3.2	Utilidad de la ecografía cutánea en la planificación quirúrgica de pacientes con HS.....	171
6.3.3	Seguridad y efectividad de los fármacos biológicos en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa. ....	175
6.3.4	Estrategia terapéutica ante una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos .....	178
<b>7.</b>	<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>181</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>185</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>189</b>

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad autoinflamatoria crónica cutánea con una prevalencia estimada del 1-2% de la población mundial. Su curso clínico no es continuo, sino que se manifiesta en forma de brotes recurrentes de inflamación, los cuales si se perpetúan en el tiempo producen un daño estructural irreversible con importantes consecuencias físicas y funcionales en los pacientes. Por ello cobra especial relevancia el diagnóstico precoz, de cara a instaurar un tratamiento adecuado para detener, y por tanto modificar, la historia natural de la enfermedad. En los últimos años se están produciendo numerosos avances en este campo, destacando entre ellos la irrupción de la ecografía cutánea como una herramienta diagnóstica fundamental para definir y estadificar correctamente la enfermedad. Del mismo modo, el desarrollo de los tratamientos biológicos dirigidos contra moléculas específicas de la cascada inflamatoria ha supuesto un importante progreso terapéutico, al permitir controlar formas graves de la enfermedad que no respondían a los tratamientos convencionales. No obstante, en la última década se han reportado casos de pacientes que desarrollan HS tras iniciar tratamiento biológico por otra enfermedad inflamatoria diferente, lo que se conoce como HS paradójica, sin existir actualmente evidencia científica sobre la mejor actitud a llevar a cabo ante estos cuadros. A pesar de estos avances diagnóstico-terapéuticos, a día de hoy aún existen muchos casos que progresan y precisan finalmente tratamiento quirúrgico. Uno de los principales inconvenientes de la cirugía en la HS es la elevada tasa de recurrencias que clásicamente acompaña a esta modalidad de tratamiento y que implica un incremento en la morbilidad de los pacientes y un mayor gasto de recursos sanitarios. En base a estos hechos, decidimos llevar a cabo una serie de estudios con el objetivo de evaluar el posible valor de la ecografía cutánea en el tratamiento tanto médico como quirúrgico de la HS, al tiempo que evaluamos la efectividad y la seguridad del tratamiento biológico concomitante a la cirugía. Además, realizamos una revisión sistemática de todos los casos de HS paradójica reportados en la literatura para posteriormente analizar el grado de efectividad de las diferentes estrategias terapéuticas posibles.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Para desarrollar nuestro proyecto realizamos tres estudios clínicos y una revisión sistemática con meta-análisis.

Estudio 1: estudio de cohortes prospectivo con la finalidad de evaluar la seguridad y la efectividad de infiltraciones de corticoides guiadas por ecografía en lesiones inflamatorias de HS. La cohorte expuesta estuvo integrada por pacientes que recibieron infiltraciones ecoguiadas de corticoides, mientras que aquellos que no las recibieron constituyeron la cohorte no expuesta. La principal variable de interés fue la respuesta clínica y ecográfica de las lesiones a las 12 semanas del tratamiento.

Estudio 2: estudio de cohortes asincrónico para analizar los cambios en el área a extirpar y las tasas de recurrencia en pacientes con HS intervenidos quirúrgicamente mediante extirpación y cierre por segunda intención. La cohorte expuesta estuvo integrada por pacientes en los que la delimitación prequirúrgica se realizó mediante exploración clínica y ecográfica, mientras que en la cohorte no expuesta se incluyeron pacientes en los que se realizó únicamente delimitación clínica y que constituyen aquellos pacientes que fueron intervenidos en nuestra Unidad de HS antes de implantarse la técnica en Marzo de 2018.

Estudio 3: estudio de cohortes para valorar la efectividad y la seguridad del tratamiento biológico adyuvante a la cirugía en la HS. En él un grupo de pacientes, por criterios exclusivamente clínicos, se encontraba bajo tratamiento inmunomodulador sistémico de forma concomitante a la cirugía sin experimentar modificaciones perioperatorias en su pauta de administración, siendo esta la cohorte expuesta, mientras que otro grupo de pacientes se intervino quirúrgicamente sin tratamiento biológico adyuvante. En este estudio se evaluaron las tasas de recurrencia y las complicaciones postquirúrgicas a las 24 semanas en los dos grupos tras la cirugía siendo el único procedimiento quirúrgico en todos ellos la exéresis amplia y cierre por segunda intención.

En los estudios 1,2 y 3 todos los participantes fueron pacientes atendidos en la Unidad de HS del hospital Virgen de las Nieves de Granada que cumplieron los correspondientes criterios de inclusión y exclusión y que otorgaron su consentimiento informado para participar en cada una de las investigaciones. Las variables sociodemográficas, biométricas y clínicas se recogieron por medio

de la entrevista clínica, la exploración física y el uso de ecografía cutánea, mientras que el daño estructural se determinó por medio del sistema de estadificación Hurley y la carga inflamatoria por medio de la International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4). Para evaluar la afectación subjetiva que la enfermedad generaba en los pacientes, se emplearon unas escalas visuales, la Numeric Rating Scales (NRS) por medio de las cuales los paciente podían expresar la intensidad de los síntomas o exponer la gravedad subjetiva de su enfermedad.

Estudio 4: realizamos un revisión sistemática y meta-análisis sobre la HS paradójica para evaluar y analizar la evidencia científica disponible en este tema. Para ello realizamos una búsqueda sistemática en las bases de datos biomédicas Medline y Embase con los términos de búsqueda (“Paradoxical” or “Drug induced”) AND (“Hidradenitis suppurativa” or “Acne inversa”) AND (“Adalimumab” or “Infliximab” or “Etanercept” or “Golimumab” or “Certolizumab-pegol” or “Biologic agents”). Se incluyeron todo tipo de estudios epidemiológicos que versasen sobre el tema, excluyéndose las revisiones narrativas y los resúmenes a congresos. Dos revisores independientes examinaron el título y el resumen de los artículos obtenidos en la primera búsqueda para reconocer qué estudios cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se examinaron los textos completos de todos los estudios que cumplían los criterios de inclusión, y se comprobaron sus referencias bibliográficas en busca de fuentes adicionales. Finalmente se incluyeron en la revisión todos los artículos cuya relevancia fue compartida por ambos revisores. En caso de desacuerdo, un tercer revisor analizó el artículo. Una vez seleccionados los artículos, se recogieron todos los pacientes y se añadieron dos casos nuevos observados en nuestro centro, para posteriormente analizar la efectividad de las diferentes actitudes terapéuticas posibles a llevar a cabo.

## **RESULTADOS**

Estudio 1: las infiltraciones ecoguiadas de corticoides constituyen una técnica efectiva para el manejo de lesiones inflamatorias de HS. La ecografía cutánea aporta un valor añadido al procedimiento al permitirnos identificar mejor las



lesiones y dirigir adecuadamente la medicación durante la infiltración, pudiendo mejorar las tasas de respuesta con resultados mantenidos en el tiempo.

Estudio 2: la ecografía cutánea proporciona notables beneficios en la delimitación prequirúrgica de los pacientes con HS, pues nos permite identificar enfermedad subclínica que podría pasar desapercibida mediante la delimitación clínica y que es una de las principales causas de recidivas postquirúrgicas. Además, nuestro estudio muestra un aumento medio inferior a 4 cm<sup>2</sup> en el tamaño de la herida quirúrgica respecto a la delimitación clínica aislada, lo cual no supone un gran impacto físico pero si contribuye de manera crucial a evitar la omisión de tejido dañado por la enfermedad durante la intervención quirúrgica.

Estudio 3: el tratamiento biológico adyuvante a la cirugía en la HS constituye un manejo seguro, sin aumento en la tasa de infecciones ni complicaciones postquirúrgicas respecto a la cirugía aislada, y efectiva ya que puede disminuir la tasa de recurrencias y además contribuye a que la gravedad de estas sea menor.

Estudio 4: los resultados de nuestra revisión sistemática sugieren que la HS paradójica por fármacos biológicos podría ser una entidad infradiagnosticada que debemos tener presente en la práctica clínica diaria. Cuando esta reacción paradójica aparece, observamos que la suspensión del tratamiento biológico o el cambio de este por otro biológico con un mecanismo de acción diferente constituye la mejor estrategia terapéutica posible.

## **CONCLUSIONES**

La ecografía cutánea constituye una herramienta de gran apoyo en el manejo terapéutico de pacientes con HS ya que nos puede permitir obtener mejores tasas de respuesta tanto en las infiltraciones intralesionales de corticoides como en las intervenciones quirúrgicas. Se trata de una técnica inocua para los pacientes cada vez más implantada en los servicios de dermatología, por lo que debemos familiarizarnos con el empleo de la misma en el tratamiento de esta enfermedad al permitirnos identificar mejor las lesiones y detectar la enfermedad subclínica que podría pasar desapercibida con el examen clínico aislado.

Por otro lado, los fármacos biológicos constituyen el mejor tratamiento médico para controlar la actividad inflamatoria en la HS. Este adecuado control

inflamatorio resulta fundamental para obtener resultados satisfactorios tras la cirugía, de manera que aquellos pacientes con formas graves de la enfermedad se van a beneficiar de un manejo combinado con ambos tratamientos al tratarse de una estrategia segura y efectiva.

No obstante, a pesar de constituir el mejor tratamiento médico para la HS, existen casos de esta enfermedad que se van a desencadenar tras el inicio de un tratamiento biológico por otra enfermedad inflamatoria diferente. Es importante que los dermatólogos seamos capaces de identificar correctamente este cuadro clínico de cara a poder adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas, que en la mayoría de los casos consistirá en la detención o cambio del tratamiento biológico desencadenante.



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Definición de hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como acné inverso o enfermedad de Verneuil, es una enfermedad autoinflamatoria crónica cutánea que afecta predominantemente a las áreas de piel que contienen glándulas apocrinas (Jemec, 2012). Se manifiesta en forma de brotes recurrentes de lesiones habitualmente dolorosas y/o pruriginosas entre las que se incluyen los nódulos inflamatorios, los abscesos y las fistulas, las cuales se acompañan de un grado variable de supuración (Goldburg, Strober, & Payette, 2020).

El curso de la HS es crónico, con variaciones en la intensidad de la misma en forma de brotes, los cuales van a estar determinados tanto por factores endógenos como factores exógenos (Wolk, Join-Lambert, & Sabat, 2020)

Figura 1. Factores que predisponen a la Hidradenitis Supurativa

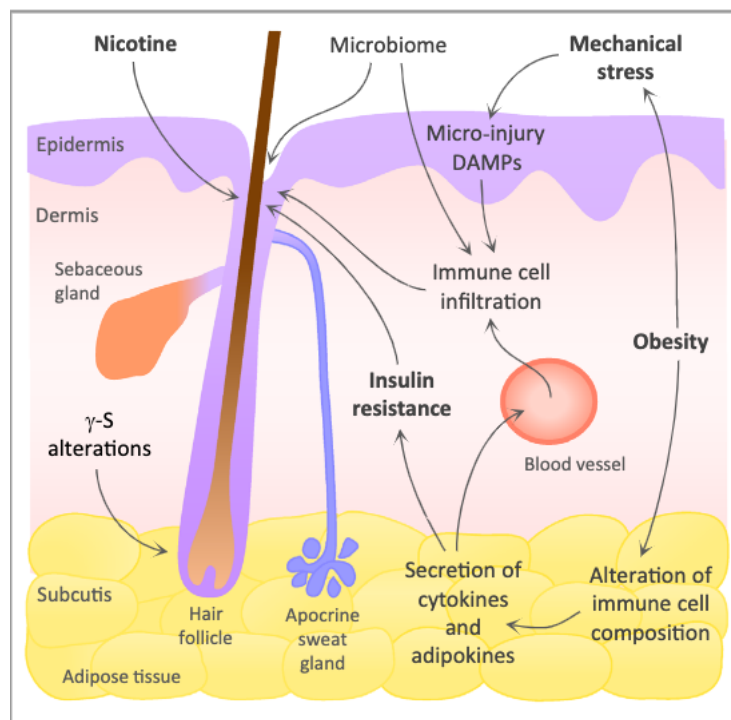


Imagen tomada de Wolk, Join-Lambert, & Sabat, 2020

## 1.2 Epidemiología

Resulta complejo determinar una prevalencia precisa de esta enfermedad en el momento actual, pues existen importantes diferencias en función del método de registro empleado (Jemec & Kimball, 2015). La principal causa de esta disparidad se debe a que durante muchos años la enfermedad ha sido abordada por múltiples especialidades médicas diferentes (cirujanos generales, cirujanos plásticos, infectólogos, médicos de urgencias, médicos de atención primaria y dermatólogos) cada una de las cuales ha tenido un enfoque diferente de los signos y síntomas de la enfermedad y, por tanto, han seguido criterios poco unificados de diagnóstico (Sung & Kimball, 2013) derivando esta situación en un notable infradiagnóstico de la misma. No obstante, teniendo en cuenta esta premisa, se estima que la prevalencia de esta enfermedad en el mundo industrializado es del 1-2% de la población (Jemec, 2012) con una incidencia tres veces superior en mujeres (J. R. Ingram et al., 2018). Además de este infradiagnóstico, la descentralización en la atención de la enfermedad ha sido también responsable de un importante retraso diagnóstico, con una media de 7,2 años desde que el paciente percibe los primeros síntomas (Saunte et al., 2015), aunque se han llegado a estimar retrasos de hasta 14 años (Jemec & Kimball, 2015).

El debut puede producirse a cualquier edad. La edad media de inicio se sitúa en torno a los 22 años, con dos picos de incidencia: uno en los últimos años de la adolescencia, que es el más común, y otro pico de inicio tardío que ocurre a mediados de la década de los 40 (Naik et al., 2019).

Los datos sobre la distribución racial de la enfermedad son limitados y heterogéneos, ya que algunos estudios apuntan una mayor prevalencia en la raza blanca (Amit Garg, Kirby, Lavian, Lin, & Strunk, 2017) y otros en raza negra (Reeder, Mahan, & Hamzavi, 2014)

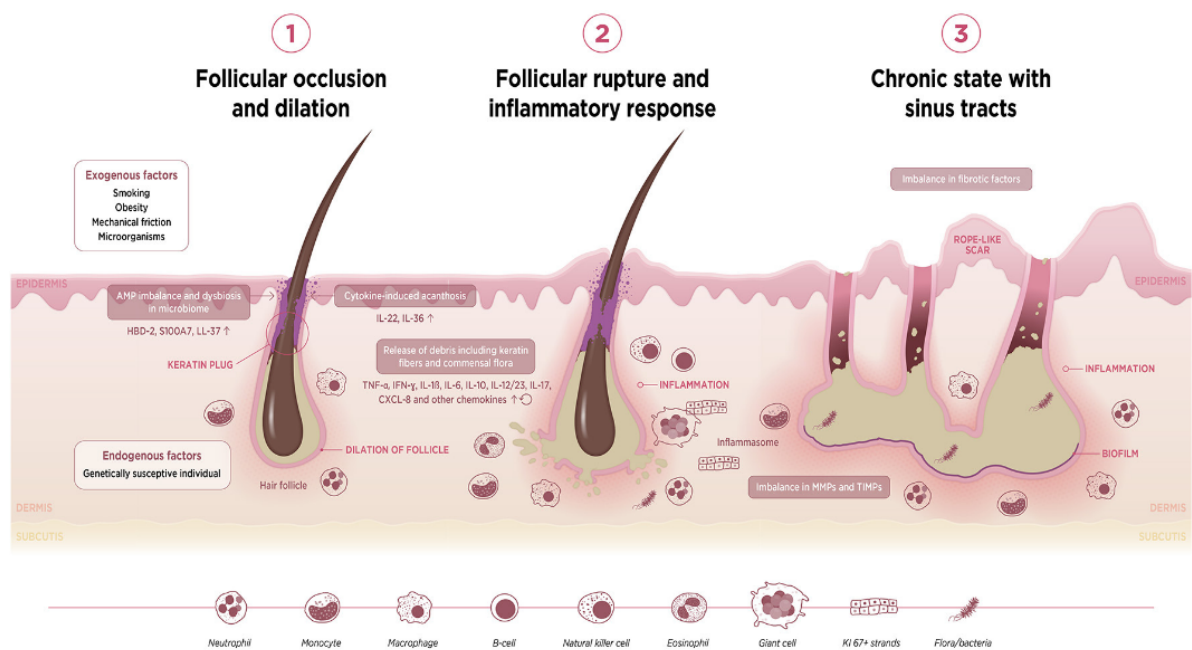
## 1.3 Patogenia

Actualmente la etiopatogenia de la HS sigue sin estar completamente aclarada, aunque la evidencia actual sostiene que se trata de una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos, ambientales, así como alteraciones en el microbioma (Vossen, van der Zee, & Prens, 2018).

De forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades como el acné (A. Pink, Anzengruber, & Navarini, 2018), el evento inicial de la enfermedad consiste en la oclusión folicular debido a la hiperqueratosis infundibular de la porción terminal del folículo piloso, la cual va a estar influida tanto por factores endógenos como factores exógenos. Como consecuencia de este taponamiento se producirá la consiguiente dilatación folicular, alterándose de este modo la homeostasis de los queratinocitos y conduciendo a una disbiosis bacteriana, factores ambos que predispondrán a una respuesta inflamatoria (Laffert et al., 2010). Posteriormente se producirá la ruptura del folículo dilatado, lo cual conducirá a la liberación de queratina y bacterias a la dermis circundante, desencadenando una importante respuesta inflamatoria al activarse simultáneamente múltiples vías de inflamación, particularmente la vía Th17/IL-23, con la participación de diferentes líneas celulares, principalmente macrófagos, neutrófilos y linfocitos (E. Prens & Deckers, 2015). Esta respuesta inflamatoria inicial es la que dará lugar a la formación de los nódulos inflamatorios y los abscesos. Si esta respuesta inflamatoria se perpetúa, lo cual va a estar favorecido por una alteración en el equilibrio entre metaloproteinasas e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, se producirá entonces el desarrollo de túneles y cavidades a nivel de la dermis y el tejido celular subcutáneo, conocidas como fístulas, las cuales van a proporcionar un hábitat muy favorable para el desarrollo de biofilms bacterianos capaces de desencadenar continuamente inflamación y drenaje purulento asociado. Figura 2.



Figura 2. Secuencia de eventos en la patogenia de la HS



**FIGURE 2** | Schematic diagram to illustrate postulated sequence of events underlying HS pathophysiology. AMP, antimicrobial protein; HBD, human beta-defensin; IFN, interferon; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase; TNF, tumor necrosis factor.

Imagen tomada de Vossen, van der Zee, & Prens, 2018

## 1.4 Factores etiológicos

### Factores genéticos

Aproximadamente un tercio de los pacientes con HS tienen historia familiar de la enfermedad con un patrón de herencia fundamentalmente autosómico dominante (John R. Ingram, 2016). Los principales genes implicados se han hallado en los locus 1p21.1-1q25.3. (A. Martorell et al., 2015).

Se han descrito mutaciones inactivadoras en varios genes que codifican algunas subunidades de las proteínas que forman parte de la familia de las gamma-secretasas, las cuales están implicadas en la vía de señalización Notch (Wang et al., 2010) (Pink, Simpson, Desai, Trembath, & Barker, 2013). Esta vía de señalización contribuye al desarrollo normal de los folículos pilosos y a la modulación negativa de las respuestas inmunes adquiridas mediadas por linfocitos T (Radtke, Fasnacht, & MacDonald, 2010); por ello se considera que alteraciones en esta vía favorecen la queratinización de los folículos pilosos, alteran la homeostasis de la glándula apocrina y estimulan la respuesta inmune innata mediada por receptores tipo Toll (Napolitano et al., 2017).

En los últimos años se han descrito también mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 asociada a la fosfatasa serina-treonina (PSTPIP1). Estas mutaciones se han identificado principalmente en aquellos síndromes en los que la hidradenitis supurativa es una de sus manifestaciones, como el síndrome PASH (Pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) (Calderón-Castrat et al., 2016) o el síndrome PAPASH (Artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) (Angelo V. Marzano et al., 2013).

### Factores inmunológicos

Investigaciones recientes sugieren que la vía de la interleucina 23 (IL-23), la interleucina 17 (IL-17) y la interleucina 12 (IL-12), así como la interleucina 1-beta (IL-1beta) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) participan de forma crucial en la génesis de la enfermedad (Jemec, 2012). Concretamente, se ha demostrado que el TNF-alfa se encuentra sobreexpresado tanto en piel lesional

como en piel perilesional de los pacientes con HS (Mozeika, Pilmane, Nürnberg, & Jemec, 2013) y que esta sobreexpresión guarda relación con la gravedad de la enfermedad (Van Der Zee et al., 2011), lo cual explica la buena respuesta a los tratamientos dirigidos frente a esta molécula (Grant, Gonzalez, Montgomery, Cardenas, & Kerdel, 2010) (Miller et al., 2011). Al igual que ocurre en otras enfermedades como la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha hallado una sobreexpresión de linfocitos Th1 y Th17 (Schlapbach, Hänni, Yawalkar, & Hunger, 2011)

Se ha demostrado también que los pacientes con HS tienen niveles superiores de proteína C reactiva (PCR) en relación a individuos sanos (Jiménez-Gallo et al., 2017), y que los valores de PCR y de recuento de neutrófilos se asocian con la gravedad de la enfermedad (Hessam, Sand, Gambichler, & Bechara, 2015)

### **Microbioma**

Existe evidencia de que el microbioma de pacientes con HS difiere significativamente del microbioma de individuos sanos, tanto en muestras tomadas de lesiones de la enfermedad como en muestras de piel sana (Hans Christian Ring et al., 2017), describiéndose la formación de agregados bacterianos (biofilms) en la mayoría de pacientes con HS, con predominio de estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* y anaerobios (Ring et al., 2017). Estas variaciones en el microbioma parecen guardar relación con la intensidad de la enfermedad, pues aquellos pacientes que presentan colonización simultánea tanto por bacterias aerobias como anaerobias suelen presentar formas más graves de la enfermedad (Nikolakis et al., 2017).

### **Factores fisiológicos y ambientales**

- Obesidad: Hasta el 60% de los pacientes con HS presentan obesidad central y esta puede preceder al diagnóstico de la enfermedad cutánea en un promedio de 5 años (Sabat et al., 2012) (Shalom, Freud, Harman-Boehm, Polishchuk, & Cohen, 2015). Son dos los motivos principales por los cuales la obesidad favorece la enfermedad. Por un lado, produce un

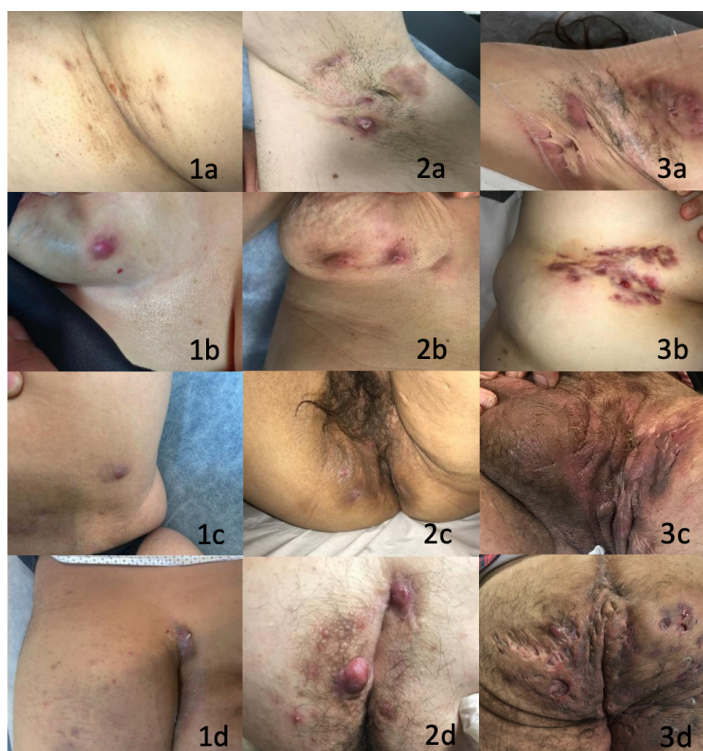
aumento de los pliegues corporales, incrementando de este modo el estrés mecánico, la maceración y las condiciones anaeróbicas dentro de los mismos, favoreciendo así los procesos de oclusión y ruptura folicular. Por otro lado, produce un estado proinflamatorio sistémico con liberación de TNF alfa e IL-6 e induce alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, la cual parece que influye a su vez en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos favoreciendo la enfermedad (Wolk et al., 2020).

- Tabaco: Hasta el 90% de los pacientes con HS son fumadores activos o exfumadores. Se ha demostrado que los individuos fumadores tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad en relación a individuos no fumadores (A. Garg, Papagermanos, Midura, & Strunk, 2018). La nicotina induce la proliferación de los queratinocitos y fibroblastos, pudiendo producir una hiperplasia epidérmica, favoreciendo así el taponamiento folicular (Hana et al., 2007). Asimismo, también suscita un estado proinflamatorio con activación de linfocitos Th17 y neutrófilos, favorece la formación de biofilms bacterianos (Hutcherson, Scott, & Bagaitkar, 2015), disminuye la formación de péptidos antimicrobianos (Radek et al., 2010) y altera la vía de señalización Notch (Melnik & Plewig, 2013)
- Factores hormonales: Se cree que las hormonas sexuales podrían influir en el desarrollo de la enfermedad ya que esta suele debutar tras la pubertad, y en el caso de las mujeres es frecuente el empeoramiento perimenstrual mientras que por el contrario suele mejorar durante el embarazo y tras la menopausia (Vossen, van Straalen, Prens, & van der Zee, 2017). Sin embargo, algunos estudios han mostrado un perfil hormonal normal en pacientes con HS, de ahí que sea necesarios más estudios para evaluar esta asociación (Buimer, Wobbes, Klinkenbijn, Reijnen, & Blokk, 2015)

## 1.5 Clínica

La HS se manifiesta en forma de brotes recurrentes de inflamación, los cuales van a dar lugar a la aparición de los nódulos inflamatorios, los abscesos y las fístulas. Estas lesiones pueden aparecer de manera aislada o múltiple y suelen acompañarse de prurito, dolor, mal olor y/o supuración (Goldburg et al., 2020). Si este proceso inflamatorio se mantiene, las lesiones pueden evolucionar hacia la formación de cicatrices, que en ocasiones son retráctiles, generando alteraciones importantes en la funcionalidad y en el aspecto estético. Figura 3. Además, como consecuencia del proceso cicatricial crónico, también se ha descrito la degeneración de algunas lesiones a carcinomas epidermoides verrucosos, siendo más frecuentes en varones con enfermedad glútea y perineal grave de larga evolución (Lavogiez et al., 2010). Figura 4.

Figura 3. Manifestaciones clínicas de la hidradenitis supurativa, en función del tipo de lesión.



Leyenda: 1: Nódulos inflamatorios, 2: Abscesos, 3: Fístulas y cicatrices retráctiles, a: axila, b: inframamario, c: inguinal, d: glúteo. Imágenes Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Figura 4. Carcinoma espinocelular desarrollado sobre hidradenitis supurativa glútea de largo tiempo de evolución



Imágenes cortesía. Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Esta enfermedad tiene una naturaleza progresiva y deformante a lo largo del tiempo. Por este motivo cobra gran importancia el concepto de “ventana de oportunidad”, siendo esta el periodo en el cual predomina la actividad inflamatoria de la enfermedad y aún no existe un gran daño estructural acumulado; de tal manera que constituye la etapa en la que los tratamientos inmunomoduladores podrían cambiar la historia natural de la misma al detener este proceso inflamatorio y evitar la aparición de secuelas posteriores (A. Martorell et al., 2016). Figura 5.

Figura 5. Ventana de oportunidad de la HS

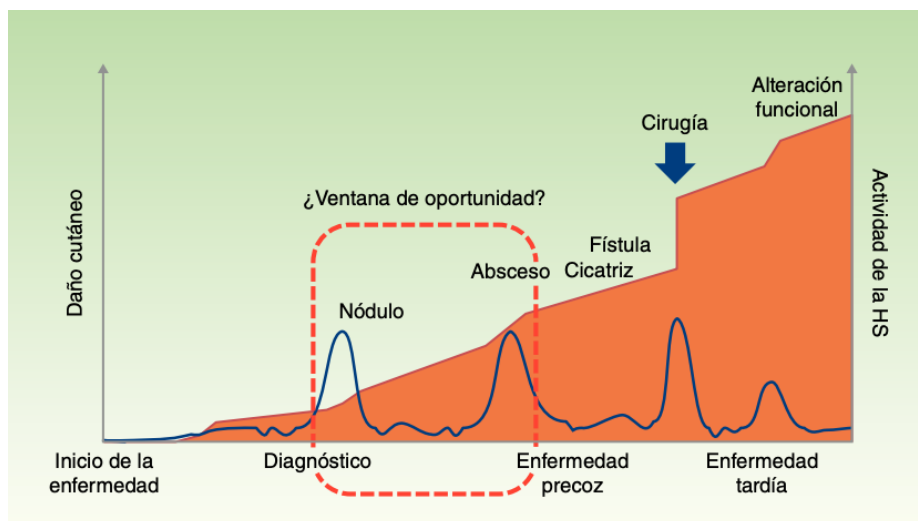


Imagen tomada de A. Martorell et al 2016

Las zonas corporales más frecuentemente afectadas por la enfermedad son las áreas intertriginosas como las axilas, ingles, región submamaria, glúteos, genitales y regiones perianal y perineal. El motivo de esta mayor afectación parece residir en la mayor proporción de glándulas apocrinas presente en estas localizaciones (A. Martorell et al., 2015), así como la mayor fricción que experimentan.

Se han tratado de definir diferentes fenotipos de la enfermedad a lo largo del tiempo. Así, Canoui-Poitrine et al fueron los primeros en precisar tres fenotipos diferentes: el axilomamario, el folicular y el glúteo (Canoui-Poitrine et al., 2013). Para estos autores el fenotipo axilomamario era el más frecuente y predominaba en el género femenino; el folicular por su parte era más frecuente en varones, fumadores y con formas más graves de la enfermedad; y el glúteo acontecía en personas con menor índice de masa corporal asociándose a una mayor duración de la enfermedad, aunque con menor gravedad. Sin embargo, recientemente se han delimitado únicamente dos fenotipos clínicos: el fenotipo folicular y el fenotipo inflamatorio (A. Martorell et al., 2020). Figura 6. El fenotipo folicular es más leve y se caracteriza por presentar principalmente comedones y nódulos inflamatorios, los cuales van a ocasionar principalmente prurito en los pacientes, generando un menor impacto en la calidad de vida de los mismos. Por su parte el fenotipo inflamatorio es más agresivo, se caracteriza por presentar principalmente abscesos y fístulas que van a generar dolor y un grado variable de supuración en los pacientes, y por tanto produce un mayor impacto en la calidad de vida. Este fenotipo inflamatorio es además el que presentaría una mayor capacidad para progresar hacia formas desfigurantes de la enfermedad.

Figura 6. Fenotipo folicular vs. Fenotipo inflamatorio

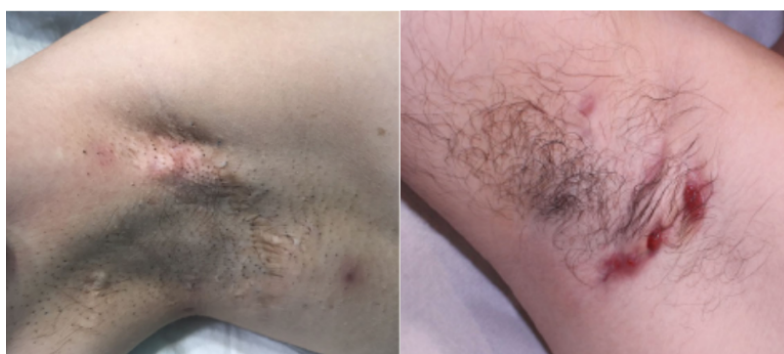


Imagen tomada de A. Martorell et al 2020

## 1.6 Comorbilidades

A pesar de ser una enfermedad eminentemente cutánea, en las últimas décadas se ha puesto de manifiesto el componente sistémico de la misma (Cartron & Driscoll, 2019). Así, diversas investigaciones han evidenciado un incremento del riesgo en los pacientes con HS de padecer distintas comorbilidades, entre las cuales se encuentran las siguientes:

- **Resistencia a la insulina y diabetes.** Un metaanálisis de 2018 estimó una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) superior al 10% en pacientes con HS, frente al 3,8% en individuos sin la enfermedad (Bui, Silva-Hirschberg, Torres, & Armstrong, 2018). Estos mismos autores encontraron un riesgo casi tres veces mayor en pacientes con HS de padecer DM2 respecto a la población general (OR 2,78 (1,79-4,3)). Sin embargo, una revisión sistemática posterior de 2019, estimó que este riesgo era algo menor, con una OR 1,69 (1,50-1,91). Por lo tanto, independientemente del valor real, si que parece claro que los pacientes con HS tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2, de ahí que sea fundamental tratar de instaurar hábitos de vida saludable en estos pacientes, así como vigilar el perfil glucémico a lo largo del tiempo.
- **Obesidad.** Como ya se ha mencionado previamente, hasta el 60% de los pacientes con HS presentan obesidad central, la cual a su vez interviene en el desarrollo de la enfermedad y en su empeoramiento. Es por ello que cobra gran importancia el control del índice de masa corporal en los pacientes con HS, ya que la pérdida de peso se ha asociado con mejorías de la enfermedad (Kromann et al., 2014).
- **Dislipemia.** Una revisión sistemática y metaanálisis de nueve estudios en 2015 determinó que la HS se asocia de manera estadísticamente significativa con la hipertrigliceridemia y con cifras elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), tanto en formas leves como en formas graves de la enfermedad (Tzellos et al., 2015).



- **Síndrome metabólico.** Estudios recientes apuntan que la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con HS es de hasta el 50,6% de los casos, lo cual supone una prevalencia muy superior a la que presenta la población general (Gold, Reeder, Mahan, & Hamzavi, 2014).
- **Riesgo cardiovascular.** Se ha demostrado que la HS se asocia con un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares adversos, como el infarto de miocardio o el ictus isquémico, respecto a la población general. Además, el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con HS es superior respecto a pacientes con psoriasis grave (Egeberg, Gislason, & Hansen, 2016). Para evaluar este mayor riesgo cardiovascular se han empleado diferentes herramientas. Una de ellas, la puntuación de riesgo de Framingham, parece que puede infraestimar este riesgo cardiovascular en la HS, mientras que la ecografía carotídea parece una herramienta más precisa a la hora de estratificar este riesgo (González-López et al., 2018). Mediante el empleo de esta técnica de imagen se ha conseguido demostrar que los pacientes con HS tienen una mayor prevalencia de arteriosclerosis carotídea subclínica (Pascual et al., 2017).
- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).** Los pacientes con HS presentan un riesgo incrementado de presentar EII. Así lo evidenció un reciente metaanálisis en el cual se demostró que estos pacientes presentan una OR 2.12 (1.46-3.08) para padecer enfermedad de Crohn, y una OR 1.51 (1.25-1.82) para padecer colitis ulcerosa (Chen & Chi, 2019), habiéndose registrado tasas de prevalencia de la enfermedad de Crohn del 0,8% en pacientes con HS respecto al 0,3% para la población general, y tasas de prevalencia de colitis ulcerosa del 1,3% en pacientes con HS respecto al 0,3% para la población general (Egeberg et al., 2017).
- **Espondiloartropatías.** Varios estudios han encontrado una mayor prevalencia de HS entre los pacientes con espondiloartropatías (Richette et al., 2014)(Rondags, Arends, Wink, Horváth, & Spoorenberg, 2019),

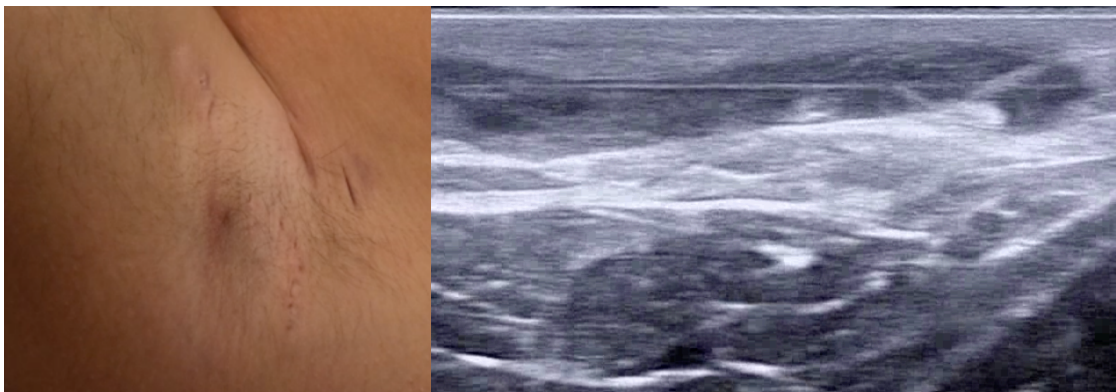
siendo la espondiloartritis axial la forma más comúnmente documentada en los pacientes con HS.

- **Trastornos psiquiátricos.** Los pacientes con HS tienen mayores tasas de ansiedad y depresión respecto a la población general, con una OR 1.84 (1.57-2.15) (Machado et al., 2019), presentando además un riesgo significativamente mayor de suicidio (Thorlacius, Cohen, Gislason, Jemec, & Egeberg, 2018). Además, en los últimos años se ha prestado mayor interés al impacto que la enfermedad genera sobre la calidad de vida y la sexualidad en los pacientes. Estos estudios nos han permitido conocer que los pacientes con HS presentan un mayor deterioro de su vida sexual respecto a la población general, con mayores sentimientos de estigmatización y soledad (Matusiak, 2020).
- **Tétrada de oclusión folicular.** Hace referencia a la asociación de HS, sinus pilonidal, acné conglobata y celulitis disecante del cuero cabelludo, enfermedades en cuya etiopatogenia interviene el taponamiento de los folículos pilosos. Generalmente los pacientes con HS suelen presentar alguno de los otros componentes de la tétrada, siendo más infrecuente la presencia simultánea de los 4 (Vasanth & Chandrashekar, 2014).
- **Neoplasias.** La asociación entre la HS y el riesgo de presentar una proceso neoplásico es un área que precisa mayor investigación. Sin embargo, dos estudios han encontrado mayores tasas de prevalencia de linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y linfoma cutáneo de células T en estos pacientes respecto a la población general, con un riesgo entre 2 y 4 veces mayor (Shlyankevich, Chen, Kim, & Kimball, 2014)(Tannenbaum, Strunk, & Garg, 2019). Se cree que el estado inflamatorio crónico generado por la enfermedad podría generar poblaciones celulares que diesen lugar a la aparición de linfomas malignos. No obstante, se precisan un mayor número de estudios para corroborar estos datos.

## 1.7 Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico de la enfermedad es generalmente clínico, no siendo habitualmente preciso la realización de pruebas complementarias como biopsias o cultivos bacterianos, las cuales se reservan para aquellos casos atípicos o refractarios (Jemec, 2012). Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias diagnósticas para mejorar la precisión a la hora de evaluar las lesiones, de cara a definir y estadificar mejor la gravedad de la enfermedad. En estas estrategias diagnósticas la ecografía cutánea ha adquirido un papel principal. Figura 7. Estudios recientes señalan que la ecografía cutánea puede modificar la estadificación clínica inicial en un número considerable de casos al detectar enfermedad subclínica, generando de este modo variaciones en el manejo terapéutico (A. Martorell et al., 2019). Asimismo también se ha postulado como una herramienta útil para monitorizar la progresión de la enfermedad (Oranges et al., 2020)

Figura 7. Evaluación clínica y ecográfica de una fístula axilar



Leyenda: Izquierda, imagen clínica de una fístula a nivel axilar derecho. Se aprecian dos pequeños orificios correspondientes a los extremos de la fístula drenante. Derecha, valoración ecográfica de la lesión, mejorando la evaluación y delimitación de la misma. Imágenes cortesía. Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Existen múltiples sistemas de estadificación de la enfermedad. El primero que surgió y que sigue gozando de un uso muy extendido por su sencillez es el sistema de Hurley (Hurley, 1989). Este autor diferenciaba tres estadios definidos para la enfermedad. El estadio I correspondería a aquellas situaciones en las

que los pacientes únicamente presentasen nódulos inflamatorios o abscesos sin cicatrices ni trayectos fistulosos, el estadio II cuando presentasen abscesos recurrentes y algún trayecto fistuloso simple, sin gran desestructuración, y el estadio III en el cual los pacientes ya presentan múltiples fístulas conectadas entre sí, con cicatrices retráctiles y gran desestructuración. Figura 8.

Figura 8. Estadios de Hurley



Leyenda. H1: estadio Hurley I, H2: estadio Hurley II, H3: estadio Hurley III. Imágenes cortesía. Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Recientemente este sistema de estadificación Hurley se ha modificado parcialmente, dando lugar a la estadificación Hurley refinada, en la cual se establecen subdivisiones dentro de los estadios I y II, para discriminar formas más leves o más graves dentro de estos grupos de cara a adoptar medidas terapéuticas más adecuadas (Horváth et al., 2017). Figura 9.

Figura 9. Estadificación Hurley refinada

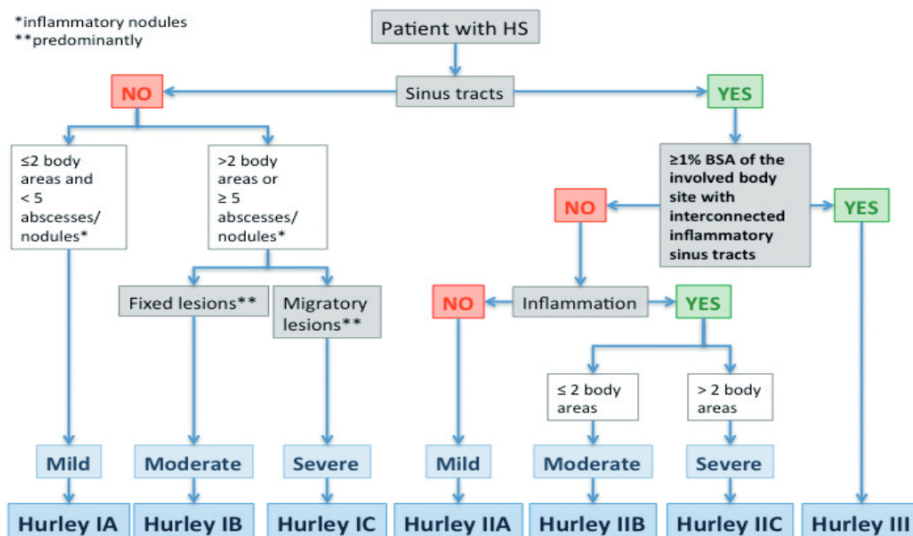


Imagen tomada de Horváth et al 2017

Además del sistema Hurley y Hurley refinado, existen otros múltiples sistemas de estadificación de la enfermedad, como el Sartorius score modificado por Revuz (Revuz, 2007), el Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (Alexa B. Kimball et al., 2012), el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) (A. B. Kimball et al., 2014), el Acne Inversa Severity Index (Chiricozzi et al., 2015), el International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) (Zouboulis et al., 2017), el Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa score (Hessam et al., 2018), el Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised (HASI-R) (Goldfarb et al., 2020), o el HIDRAscore (A. V. Marzano et al., 2020). Algunos de estos sistemas de estadificación son poco empleados en la práctica clínica habitual y se reservan principalmente para los estudios y ensayos clínicos.

Por último, es importante destacar que la HS afecta de forma notable a la calidad de vida de los pacientes, considerándose ésta como la percepción que un individuo tiene de su posición en la vida, dentro del contexto cultural y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por ello, en el momento del diagnóstico y estadificación de la enfermedad también será importante investigar el impacto que la enfermedad genera sobre la calidad de vida del paciente, ya que este aspecto debe ser considerado un indicador de la gravedad de la enfermedad y nos orientará a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Para evaluar este impacto en la calidad de vida del paciente existen múltiples cuestionarios, siendo el más comúnmente empleado el Dermatology Life Quality Index (DLQI), el cual oscila entre el valor 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) y el valor 30 (máximo impacto), considerándose que a partir de una puntuación de 10 la enfermedad ya afecta considerablemente la calidad de vida del paciente (Finlay & Khan, 1994)

## 1.8 Tratamiento

El arsenal terapéutico de la hidradenitis supurativa es amplio y variado e incluye tanto la instauración de hábitos de vida saludable, como tratamientos médicos y quirúrgicos. Las guías actuales establecen diferentes escalones terapéuticos en función de si nos encontramos ante una forma leve, moderada o grave de la enfermedad, de ahí que sea fundamental tanto un diagnóstico preciso como una adecuada estadificación de la enfermedad (Zouboulis et al., 2015) (Gulliver, Zouboulis, Prens, Jemec, & Tzellos, 2016). Figura 10.

Figura 10. Propuesta europea del algoritmo terapéutico médico-quirúrgico de la hidradenitis supurativa.

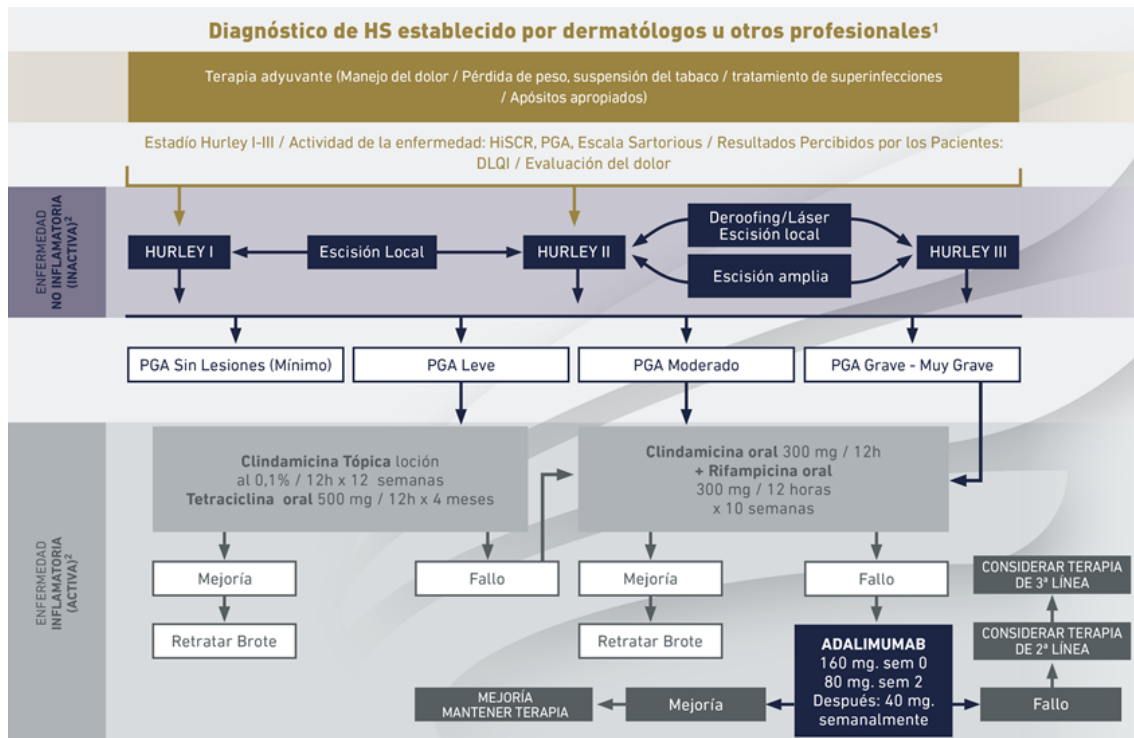


Imagen tomada de Gulliver, Zouboulis, Prens, Jemec, & Tzellos, 2016

### Medidas generales

Tanto la obesidad como el tabaquismo constituyen dos factores muy relacionados con la gravedad de la HS (Sartorius, Emtestam, Jemec, & Lapins, 2009). Además, cuando ambos factores están presentes simultáneamente en el mismo paciente, su efecto negativo sobre la enfermedad se potencia y suelen presentar formas más graves. Es por ello que a todos los pacientes con HS se

les debe insistir en la necesidad de disminuir y abandonar el hábito tabáquico, ya que el tabaco además disminuye la respuesta a los tratamientos médicos de la enfermedad (Denny & Anadkat, 2017). Del mismo modo se debe controlar el IMC de forma periódica pues en pacientes obesos la pérdida de peso se ha asociado a mejorías de la enfermedad (Kromann et al., 2014)

### Tratamiento láser

Como se ha mencionado previamente, el evento inicial en la HS consiste en la oclusión del folículo piloso. Por este motivo, la destrucción del mismo mediante el empleo de tratamientos láser se ha probado para el manejo de la enfermedad. Así, en un estudio prospectivo que incluyó 18 pacientes con HS, se realizó tratamiento con láser de luz pulsada intensa en una de las áreas afectas, mientras que el área contralateral no se trató y se utilizó como control. Se demostró que la zona tratada con láser presentó una mejoría significativa con un descenso en el número de brotes (Highton, Chan, Khwaja, & Laitung, 2011). Resultados similares se han encontrado al emplear láser Neodimio:YAG (Mahmoud et al., 2010) Esta mejoría estaría inducida por el descenso en el número de folículos pilosos, pero también por el descenso en la actividad de las glándulas sebáceas, así como la disminución de la carga bacteriana en la zona tratada (Hamzavi, Griffith, Riyaz, Hessam, & Bechara, 2015). No obstante, se precisan estudios de mayor envergadura para evaluar el papel real del tratamiento láser en la HS.

### Tratamiento médico

El tratamiento médico de la HS puede emplearse tanto por vía tópica como por vía sistémica. Un tratamiento tópico es cualquier tipo de medicamento que se aplica directamente sobre la piel, y por lo general se reserva para formas leves de la enfermedad. Los tratamientos sistémicos se reservan para formas más graves o cuando existen múltiples lesiones dispersas.

### **Tratamiento tópico**

Dentro de esta modalidad de tratamiento se incluyen la clindamicina tópica, único antibiótico que ha sido estudiado como agente tópico para el manejo de la

enfermedad, habiendo mostrado una mejoría estadísticamente significativa respecto al empleo de placebo (Clemmensen, 1983), y el resorcinol tópico al 15%, el cual actúa produciendo un efecto exfoliante en la zona aplicada y que también ha mostrado buenas tasas de respuesta (Boer & Jemec, 2010).

### **Tratamiento sistémico**

Dentro del tratamiento sistémico se incluyen los antibióticos, los fármacos antiinflamatorios, las hormonas, los retinoides, los analgésicos y los fármacos inmunomoduladores, también conocidos como biológicos, principalmente.

- Antibióticos. Los antibióticos más empleados en el tratamiento sistémico de la HS son las tetraciclinas, la clindamicina y la rifampicina. Estos fármacos se emplean fundamentalmente gracias a su actividad antiinflamatoria y pueden emplearse en monoterapia o en combinación. La combinación que clásicamente más ha sido empleada es la clindamicina + rifampicina (Gener et al., 2009). Otros antibióticos menos empleados son el moxifloxacino, el metronidazol, la ceftriaxona o el ertapenem y generalmente se reservan para formas más graves y resistentes de la enfermedad, particularmente en aquellas situaciones en las que tengamos una alta sospecha de existencia de biofilms bacterianos con supuración persistente.
- Fármacos antiinflamatorios. Dentro de los fármacos antiinflamatorios se incluyen los corticoides, tanto sistémicos como intralesionales, la Dapsona y la Ciclosporina A. El corticoide intralesional más comúnmente empleado es el acetónido de triamcinolona, el cual se usa fundamentalmente para el manejo de brotes agudos de la enfermedad, así como para el tratamiento de lesiones recalcitrantes, pudiendo emplearse en monoterapia o en combinación con otros tratamientos sistémicos. Por su parte, los corticoides sistémicos no se emplean de forma generalizada en el manejo de la enfermedad, sino que se reservan para aquellos casos graves con gran actividad debido a



su potente efecto antiinflamatorio. Habitualmente se prescriben en tandas cortas de tratamiento (Norris & Cunliffe, 1987).

La Dapsona se emplea gracias a su efecto inhibitorio sobre la quimiotaxis de los neutrófilos, células que se encuentran muy sobreexpresados en las lesiones de HS. Resulta eficaz en estadios Hurley I y II, no así en estadios Hurley III (Yazdanyar, Boer, Ingvarsson, Szepietowski, & Jemec, 2011).

La Ciclosporina A es un inhibidor de la calcineurina que presenta una potente actividad inmunosupresora al disminuir tanto la inducción como la proliferación de los linfocitos T y, por ende, la producción de diversas linfocinas como el TNF alfa o la IL-2. Este fármaco ha mostrado un efecto beneficioso en el control de la enfermedad en casos muy reducidos, de ahí que su uso en el momento actual se restrinja a aquellos casos en los que hayan fallado previamente los tratamientos de primera, segunda y tercera línea (Gupta et al., 1990)

- Hormonas. Se ha reportado que el empleo de fármacos con efecto antiandrogénicos pueden mejorar la HS en mujeres. Entre ellos se incluye el acetato de ciproterona (Sawers, Randall, & Ebling, 1986), los anticonceptivos hormonales orales que contengan progestágenos con efecto antiandrogénico en su composición, o la espironolactona (Clark, Quinonez, Saric, & Sivamani, 2017).
- Retinoides. Del mismo modo que ocurre con las formas graves de acné, con el cual la HS comparte aspectos comunes en su fisiopatología, los retinoides orales forman parte del arsenal terapéutico. Tanto la isotretinoína como el acitretino se han empleado en el manejo de esta enfermedad, habiéndose obtenido mejores tasas de respuesta con el acitretino (Boer & Nazary, 2011). Estos fármacos presentan un mejor perfil de actuación en pacientes con fenotipos foliculares en los que predominen los nódulos inflamatorios, presentando por el contrario baja efectividad en los fenotipos inflamatorios con múltiples abscesos o fístulas (Matusiak & Bieniek, 2012)

- Fármacos inmunomoduladores/biológicos. Aunque existen múltiples fármacos biológicos para el manejo de diferentes enfermedades autoinflamatorias, actualmente sólo los inhibidores del TNF alfa, concretamente adalimumab, tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de la HS (Zouboulis et al., 2019). Este fármaco ha demostrado ser efectivo en el control de formas moderadas y graves de la enfermedad en diferentes ensayos clínicos (Alexa B. Kimball et al., 2012) (Sotiriou, Apalla, Vakirlis, & Ioannides, 2009). Además de adalimumab, otros fármacos anti-TNF alfa que también se han empleado para el control de la enfermedad son el infliximab, el cual ha mostrado buena efectividad en el control de pacientes moderados y graves (Fernández-Vozmediano & Armario-Hita, 2007), y el etanercept, que no mostró diferencias respecto a placebo a los 3 meses de tratamiento en un estudio que incluyó 20 pacientes (Adams, Yankura, Fogelberg, & Anderson, 2010).

Otro tratamiento biológico que ha sido empleado fuera de indicación para el manejo de la HS es el ustekinumab, el cual bloquea la acción de las IL12 y 23, y que ha mostrado buenas tasas de respuesta, pudiendo posicionarse como tratamiento alternativo cuando fracasan las terapias de primera línea (Montero-Vilchez et al., 2020). A pesar de que el arsenal de tratamientos biológicos para la HS es reducido en comparación con otras enfermedades como la psoriasis, existen múltiples ensayos clínicos en curso que están explorando la posible utilidad de otros fármacos inmunomoduladores dirigidos contra otras moléculas de la cascada inflamatoria que genera esta enfermedad.

- Analgésicos. Para el manejo del dolor que la enfermedad ocasiona en los pacientes los fármacos más empleados como primera línea son los antiinflamatorios no esteroideos, reservándose los opioides como segundo escalón en aquellas situaciones de mayor gravedad que causen una mayor morbilidad a los pacientes.
- Otros tratamientos sistémicos que también se han empleado para el manejo de la enfermedad como agentes de segunda y tercera línea son

el gluconato de zinc, las gammaglobulinas intramusculares, la colchicina o la toxina botulínica.

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía en la HS se emplea para el manejo de brotes agudos, para eliminar lesiones estructurales establecidas que sirven como reservorios de inflamación y que son difícilmente manejables con el tratamiento médico, y también para eliminar estructuras cicatriciales retráctiles que comprometan la funcionalidad, así como aquellas lesiones que degeneren en carcinomas espinocelulares.

Existe una amplia variedad de tratamientos quirúrgicos para la HS, con tasas de recurrencia variables que oscilan entre el 0 y el 72% en función del procedimiento quirúrgico llevado a cabo y la técnica de cierre empleada (Mehdizadeh et al., 2015). Entre estas técnicas se encuentran:

**Deroofing.** Se emplea principalmente para el tratamiento de las fístulas. Consiste en introducir una pequeña sonda en el interior de la fístula a través de uno de los orificios de drenaje al exterior, para posteriormente realizar la destrucción del techo de la fístula por medio de un electrobisturí empleando la sonda como guía para realizar esta ablación de forma controlada. Posteriormente la lesión cicatrizará por segunda intención (Van Hattem, Spoo, Horváth, Jonkman, & Leeman, 2012).

**Incisión y drenaje.** Esta técnica se emplea fundamentalmente para el tratamiento de lesiones agudas que generen una importante molestia en el paciente, principalmente los abscesos. Consiste en realizar una pequeña apertura en la lesión para posteriormente facilitar la salida del contenido purulento. Se asocia a una alta tasa de recidiva local. Recientemente se ha publicado una modificación de la técnica, consistente en aplicar nitrógeno líquido una vez drenado por completo el contenido de la cavidad, técnica denominada crioinsuflación asistida por punch o criopunch, obteniendo así menores tasas de recidiva (Molina-Leyva, Salvador-Rodriguez, Martinez-Lopez, & Cuenca-Barrales, 2019). Figura 11.

**Exéresis simple.** Habitualmente se emplea para el tratamiento de fístulas simples. Consiste en realizar la exéresis completa de la lesión con un pequeño margen de seguridad de piel sana tanto alrededor como en profundidad. Posteriormente el defecto podrá reconstruirse mediante cierre primario simple, a través de colgajos cutáneos o injertos, o se dejará abierto para que cicatrice por segunda intención, siendo esta última opción la que se ha asociado a menores tasas de recidiva (Christine Walter, Meissner, Kaufmann, Valesky, & Pinter, 2018). Figura 12.

**Exéresis amplia.** Esta técnica se emplea cuando existen fístulas complejas y gran desestructuración tisular. Consiste en eliminar superficies amplias muy afectadas por la enfermedad para posteriormente reconstruir el defecto a través de los mismos procedimientos empleados en la exéresis simple. Figura 12.

Figura 11. Criopunch



Leyenda: A) absceso a nivel axilar derecho, B) infiltración anestésica, C) incisión con un punch, D) drenaje del contenido purulento y lavado, E) introducción de nitrógeno líquido en la cavidad, F) resultado tras 2 meses del procedimiento. Imágenes cortesía. Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Figura 12. Exéresis simple y exéresis amplia en la HS.



Leyenda: Izquierda-arriba: fístula simple en axila derecha. Izquierda-abajo: resultado tras exéresis simple y cierre por segunda intención. Derecha-arriba: hidradenitis glútea Hurley III. Derecha-abajo: exéresis amplia y reconstrucción mediante colgajos cutáneos y cierre por segunda intención. Imágenes cortesía. Unidad de HS. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



La hidradenitis supurativa es una enfermedad crónica y debilitante en la que un diagnóstico y tratamiento precoces podría evitar su progresión hacia formas deformantes que afecten profundamente la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes. La ecografía cutánea supone una herramienta de gran valor tanto en el diagnóstico como en la estadificación del paciente con hidradenitis supurativa. Sin embargo, existe escasa evidencia sobre su utilidad en el manejo terapéutico, tanto médico como quirúrgico, de la enfermedad. Es por ello que nos preguntamos, **¿puede la ecografía cutánea mejorar la precisión y resultados del tratamiento médico-quirúrgico en pacientes con hidradenitis supurativa?**

El tratamiento de esta enfermedad se basa en dos pilares principales: el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico. Dentro del tratamiento médico, los fármacos inmunomoduladores representan el *gold estándar*. Sin embargo, a pesar de ello, su empleo de forma concomitante con el tratamiento quirúrgico es un tema controvertido en el que la evidencia científica es escasa. Por este motivo nos planteamos, **¿es seguro el empleo de fármacos inmunomoduladores sistémicos asociados al tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa?, ¿influye su empleo en los resultados quirúrgicos o en la tasa de recidivas?**

Por otro lado, se ha descrito la aparición de reacciones paradójicas con el uso de los fármacos inmunomoduladores sistémicos, siendo la hidradenitis supurativa una de estas posibles reacciones paradójicas. En el momento actual no existen protocolos definidos de actuación ante estas reacciones paradójicas. Por esa razón nos proponemos, **¿qué actitud se debe tomar ante la presencia de una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos inmunomoduladores sistémicos?**





### **3. OBJETIVOS**



## **OBJETIVO 1**

Objetivo general:

- Evaluar la efectividad y la seguridad de las infiltraciones ecoguiadas de corticoides en el tratamiento médico intralesional de los pacientes con hidradenitis supurativa.

Objetivos específicos:

- Evaluar los factores predictores de respuesta al tratamiento

## **OBJETIVO 2**

Objetivo general:

- Evaluar la utilidad y beneficios de la ecografía cutánea en la planificación quirúrgica de los pacientes con hidradenitis supurativa

Objetivos específicos:

- Determinar si el empleo de la ecografía cutánea produce modificaciones en el área a extirpar respecto a la delimitación clínica aislada
- Evaluar factores predictores clínicos que impliquen un mayor riesgo de delimitación clínica insuficiente.

## **OBJETIVO 3**

Objetivo general:

- Evaluar la seguridad y efectividad de los fármacos biológicos en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa.

Objetivos específicos:

- Evaluar la relación entre el uso de tratamiento biológico neoadyuvante a la cirugía y las posibles complicaciones postquirúrgicas
- Determinar si el uso de tratamiento biológico neoadyuvante a la cirugía tiene influencia en el tiempo de curación de la herida quirúrgica

### 3. Objetivos

---

- Evaluar el efecto del tratamiento biológico sobre la gravedad de las recidivas.

## **OBJETIVO 4**

Objetivo general:

- Evaluar en base a la evidencia científica disponible las posibles estrategias terapéuticas a llevar a cabo ante la presencia de una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos.

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 4.1 Objetivo 1

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de infiltraciones de corticoides guiadas por ecografía en lesiones inflamatorias de HS (nódulos inflamatorios, abscesos, fístulas drenantes) a las 12 semanas de tratamiento. La cohorte expuesta estuvo integrada por aquellas lesiones que recibieron infiltraciones ecoguiadas de corticoides, mientras que la cohorte no expuesta estuvo compuesta por lesiones que no recibieron dichas infiltraciones. No obstante, y por motivos éticos, las lesiones que no recibieron las infiltraciones si recibieron otro tratamiento médico. Todos los participantes del estudio fueron informados de la investigación en curso y sólo se incluyeron pacientes mayores de edad que otorgaron su consentimiento informado para participar. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Virgen de las Nieves (1863-N-20).

### Pacientes

Se incluyeron, de manera consecutiva, pacientes con HS leve a severa atendidos en la unidad de HS del Hospital Virgen de las Nieves que tras un examen físico y ecográfico presentaron una o más lesiones inflamatorias (nódulos inflamatorios, abscesos, fístulas drenantes) que fueron clínicamente candidatas a ser tratadas con corticoides intralesionales. Dado que el estudio pretende evaluar la eficacia de estas infiltraciones, se incluyeron pacientes que estuviesen bajo tratamiento médico, antibiótico o inmunomodulador, en fase de mantenimiento antes de la visita inicial y se excluyeron aquellos que lo habían iniciado recientemente. Del mismo modo, también se excluyeron todos aquellos pacientes que se habían sometido a alguna intervención quirúrgica en la zona a tratar en las 8 semanas previas, así como aquellos que presentasen signos sugerentes de proceso infeccioso activo o que tuviesen alergia o hipersensibilidad a la medicación de estudio. Aquellos pacientes que presentasen lesiones candidatas a recibir infiltraciones pero rechazasen el procedimiento fueron incluidos en la cohorte no expuesta.



##### Fuentes de información y variables de interés

Por medio de la entrevista clínica, la exploración física y el uso de ecografía cutánea mediante una sonda de 7-15 MHz (myLab25 Esaote, Génova, Italia) se recogieron variables sociodemográficas (edad, sexo, consumo de alcohol y de tabaco), biométricas (talla, peso) y clínicas (edad de debut de la enfermedad, comorbilidades, conteo de lesiones inflamatorias, áreas afectadas). El daño estructural se determinó por medio del sistema de estadificación Hurley (Hurley, 1989), mientras que la carga inflamatoria se evaluó por medio de la International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) (Zouboulis et al., 2017). - Por último, para evaluar la afectación subjetiva que la enfermedad genera en los pacientes, se emplearon unas escalas visuales, la Numeric Rating Scales (NRS) cuyo objetivo es que el paciente exprese la intensidad de los síntomas (dolor, supuración, mal olor y prurito) en un valor comprendido entre 0 y 10, y la Patient Reported Severity (PRS) para que los pacientes expongan la gravedad subjetiva de su enfermedad también con un valor comprendido entre 0 y 10 (Karcioglu, Topacoglu, Dikme, & Dikme, 2018).

La principal variable de interés de este estudio fue la respuesta clínica y ecográfica de las lesiones a las 12 semanas del tratamiento, considerándose respuesta clínica como la ausencia de inflamación, dolor, supuración e induración durante el examen físico; y la respuesta ecográfica como la ausencia colecciones fluidas y de refuerzo Doppler positivo.

## 4.2 Objetivo 2

Realizamos un estudio de cohortes asincrónico para evaluar los cambios en el área a extirpar y las tasas de recurrencia a las 24 semanas en pacientes con HS intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de HS del Hospital Virgen de las Nieves mediante extirpación y cierre por segunda intención. La cohorte expuesta estuvo integrada por aquellos pacientes en los que la delimitación prequirúrgica se realizó mediante exploración clínica y ecográfica, mientras que en la cohorte no expuesta se incluyeron los pacientes en los que se realizó únicamente delimitación clínica. Esta cohorte estuvo integrada por aquellos pacientes que fueron intervenidos en nuestra Unidad de HS antes de implantarse la técnica en Marzo de 2018. Nuevamente, todos los participantes del estudio fueron informados de la investigación en curso y sólo se incluyeron pacientes mayores de edad que otorgaron su consentimiento informado para participar. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Virgen de las Nieves (1863-N-20).

### Pacientes

Se incluyeron pacientes con HS moderada a severa que presentaron fístulas drenantes en región axilar o inguinal, con actividad inflamatoria mínima o ausente durante al menos 12 semanas y fueron candidatos a recibir tratamiento quirúrgico mediante excisión y cierre por segunda intención, siempre y cuando el área extirpada tras examen clínico fuese igual o superior a 15 cm<sup>2</sup>. Se excluyeron pues todos aquellos pacientes que precisaron algún tratamiento quirúrgico diferente a la exéresis y cierre por segunda intención, así como aquellas lesiones con un área calculada de extirpación inferior a 15 cm<sup>2</sup>.

### Fuentes de información y variables de interés

La recogida de la información en relación a las variables clínicas, demográficas, biométricas, así como el daño estructural, la carga inflamatoria de la enfermedad y el impacto subjetivo en los pacientes, se llevó a cabo del mismo modo que en el estudio 1. En este caso las principales variables de interés fueron la tasa de

recurrencias postquirúrgicas a las 24 semanas, definiéndose estas como la aparición de lesiones inflamatorias (nódulos, abscesos o fístulas drenantes) dentro de la cicatriz de la intervención o en un centímetro alrededor de la misma, y la diferencia de  $\text{cm}^2$  en el área a extirpar entre la delimitación clínica y la delimitación clínico-ecográfica. Además, también se evaluaron los posibles factores relacionados con una peor delimitación clínica del área a intervenir.

### 4.3 Objetivo 3

Realizamos un estudio de cohortes para estudiar las tasas de recurrencia y las complicaciones a las 24 semanas tras la cirugía en pacientes con HS intervenidos mediante exéresis amplia y cierre por segunda intención, encontrándose un grupo de pacientes bajo tratamiento inmunomodulador sistémico de forma concomitante, sin experimentar modificaciones perioperatorias en su pauta de administración, siendo esta la cohorte expuesta. Las razones por las cuales unos pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador asociado respondían exclusivamente a criterios estrictamente clínicos de acuerdo a las guías terapéuticas (Zouboulis et al., 2015). Los pacientes intervenidos sin tratamiento inmunomodulador asociado conformaron la cohorte no expuesta. Al igual que en los dos estudios previos, todos los participantes del estudio fueron informados de la investigación en curso y sólo se incluyeron pacientes mayores de edad que otorgaron su consentimiento informado para participar. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Virgen de las Nieves (1863-N-20).

#### Pacientes

Se incluyeron pacientes con HS moderada a severa que presentaron fístulas drenantes en región axilar o inguinal, con actividad inflamatoria mínima o ausente durante al menos 12 semanas y que fueron candidatos a recibir tratamiento quirúrgico mediante extirpación y cierre por segunda intención, siempre y cuando el área extirpada tras examen clínico fuese igual o superior a 15 cm<sup>2</sup>. Los pacientes de la cohorte expuesta debían encontrarse en fase de mantenimiento de su tratamiento inmunomodulador, de tal manera que se excluyeron todos aquellos pacientes que lo habían iniciado en las 16 semanas previas. Del mismo modo, se excluyeron también todos aquellos pacientes que precisasen algún tratamiento quirúrgico diferente a la exéresis y cierre por segunda intención, así como aquellas lesiones con un área calculada de extirpación inferior a 15 cm<sup>2</sup>.

#### Fuentes de información y variables de interés

La recogida de la información se llevó a cabo de la misma forma que en los dos estudios previos. En este caso las principales variables de interés fueron la tasa de recurrencias, definiéndose estas como la aparición de lesiones inflamatorias (nódulos, abscesos o fístulas drenantes) dentro de la cicatriz de la intervención o en un centímetro alrededor de la misma; las complicaciones postquirúrgicas; y el tiempo hasta la curación completa, definiéndose este como el periodo de tiempo necesario hasta la cicatrización completa de la herida, sin precisar posteriores cuidados de la misma.

Dentro de las complicaciones postquirúrgicas se incluyen las infecciones, los sangrados y el mal olor, considerándose cada una de ellas en los siguientes casos:

- Infección: presencia de drenaje purulento en la herida, con o sin confirmación microbiológica, o aislamiento de microorganismos en el exudado de la herida o en muestras de tejido, acompañado de dolor, inflamación, eritema y/o calor, que requiera tratamiento antibiótico tópico o sistémico.
- Sangrado: aquel sangrado que no se resuelve mediante compresión mantenida en el lecho de la herida y precisa intervención quirúrgica.
- Mal olor: Presencia de mal olor en el lecho de la herida, sin presencia de signos de infección, el cual se resuelve con lavados antisépticos sin precisar tratamiento antibiótico tópico o sistémico.

## 4.4 Objetivo 4

En Enero de 2020 se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos biomédicas Medline y Embase con los términos de búsqueda (“Paradoxical” or “Drug induced”) AND (“Hidradenitis suppurativa” or “Acne inversa”) AND (“Adalimumab” or “Infliximab” or “Etanercept” or “Golimumab” or “Certolizumab-pegol” or “Biologic agents”). La búsqueda se limitó a artículos escritos en inglés, español, francés o alemán, incluyéndose todo tipo de estudios epidemiológicos que versasen sobre hidradenitis paradójica. Las revisiones narrativas o resúmenes a congresos fueron excluidos. Dos revisores independientes examinaron el título y el resumen de los artículos obtenidos en la primera búsqueda para reconocer qué estudios cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se examinaron los textos completos de todos los estudios que cumplían los criterios de inclusión, y se comprobaron sus referencias bibliográficas en busca de fuentes adicionales. Finalmente se incluyeron en la revisión todos los artículos cuya relevancia fue compartida por ambos revisores. En caso de desacuerdo, un tercer revisor analizó el artículo.

Una vez obtenidos los artículos, se reunieron todos los casos y adicionalmente se incorporaron dos casos nuevos diagnosticados en la Unidad de HS del Hospital Virgen de las Nieves. Se realizó a continuación una meta-análisis de casos con el objetivo de estudiar las diferentes actitudes terapéuticas ante la aparición de la hidradenitis paradójica (mantenimiento / suspensión / cambio del fármaco inmunomodulador) así como la respuesta del paciente (mejoría / enfermedad estable / empeoramiento), siendo estas las principales variables de interés del estudio.

## 4.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los 4 estudios se llevó a cabo mediante la versión 14.1.0 del JMP (Instituto SAS, Carolina del Norte, EE.UU.).

- **Estadística descriptiva:** la normalidad de las variables cuantitativas se comprobó mediante el test de Kolmogórov-Smirnov. En el caso de variables cuantitativas normales se calcularon media y desviación estándar, mientras que en el caso de variables no normales se calcularon mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75). Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.
- **Estadística analítica:** La prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney apareadas o no según el supuesto se utilizaron para las comparaciones entre datos nominales y continuos, la regresión lineal simple se empleó para las comparaciones entre variables continuas y la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesaria, se aplicaron para los datos nominales. Se elaboraron modelos de análisis multivariante cuando fue necesario. Se emplearon criterios epidemiológicos y estadísticos para modelar la selección de variables. Se estudió el efecto y la significación de cada variable en el modelo. Las variables se mantuvieron cuando mejoraron el ajuste y adecuación (basado en la razón de verosimilitud y la significación de la variable) y se excluyeron en caso contrario. Se comprobó el modelo para evaluar interacción entre covariables. Los potenciales factores de confusión se definieron como aquellos que cambiaron la significación de los parámetros en modelo o un cambio en el valor  $\geq 30\%$ .
- La significación se fijó para todas las pruebas en dos colas,  $p < 0,05$ .

## **5. RESULTADOS**





## 5.1 Utilidad de la ecografía cutánea en el tratamiento médico intralesional de pacientes con HS.

En este primer trabajo, publicado en la revista *Scientific Reports*, evaluamos de manera prospectiva el beneficio de la ecografía cutánea en una de las modalidades de tratamiento médico en la HS: las infiltraciones intralesionales de corticoides. En él obtenemos tasas de respuesta superiores a las obtenidas en un ensayo clínico en el que no se empleó la ecografía cutánea para dirigir las infiltraciones, y además definimos una serie de factores predictores de respuesta en las diferentes lesiones inflamatorias de HS, de tal manera que esto nos permite predecir en cierto modo los resultados que podremos obtener al aplicar la técnica en función de las características basales que presente la enfermedad de los pacientes.



**Ultrasound-assisted intralesional corticosteroid infiltrations for patients with hidradenitis suppurativa. Sci Rep. 2020 Aug 7;10(1):13363.**

doi: 10.1038/s41598-020-70176-x.

Salvador-Rodríguez Luis MD<sup>1,3</sup>, Arias-Santiago Salvador MD PhD<sup>1,3\*</sup>,  
Molina-Leyva Alejandro MD PhD<sup>1,2,3</sup>

1. Hidradenitis Suppurativa Clinic, Dermatology Department, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain.

2. European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF). Dessau-Roßlau, Germany.

3. Instituto de Investigación Sanitaria IBS Granada. Granada, Spain

**Text Words:** 3149

**Abstract Words:** 200

**Tables:** 4

**Figures:** 2

**Conflict of interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Funding:** None

**Corresponding author:**

Salvador Arias Santiago

Email: salvadorarias@ugr.es

Tel: +34958023422.

Dermatology Department. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas 2. 18014 Granada, Spain

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Corticosteroid infiltrations of lesions in hidradenitis suppurativa (HS) appear to be beneficial to acute flares. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of ultrasound-assisted intralesional corticosteroid infiltrations to HS lesions.

**Patients and methods:** Prospective cohort study between February 2017 and February 2019 on patients with mild to severe HS and one or more inflammatory lesions. The study intervention was ultrasound-assisted intralesional infiltration of triamcinolone acetonide 40mg/ml. The main outcome was the complete response rate of infiltrated lesions vs. non-infiltrated lesions.

**Results:** Two hundred and forty-seven infiltrated inflammatory lesions and 172 non-infiltrated lesions were included. At week 12, 81.1% (30/37) of nodules, 72.0% (108/150) of abscesses and 53.33% (32/60) of draining fistulas presented complete response vs. 69.1% (47/68), 54.3% (38/70) and 35.3% (12/34) respectively for the non-infiltrated lesions. The Hurley stage negatively correlated with complete response for abscesses and draining fistulas at  $-0.17$  (SD 0.06)  $p < 0.01$  and  $-0.30$  (SD 0.13)  $p < 0.02$  respectively.

**Conclusions:** Ultrasound-assisted corticosteroid infiltration is a useful technique for the treatment of inflammatory HS lesions, with high and sustained response rates, especially for abscesses and small to medium-size simple draining fistulas. The likelihood of response correlates negatively with the Hurley stage.

## **INTRODUCTION**

The administration of intralesional corticosteroids for the treatment of acute inflammatory lesions in patients with hidradenitis suppurativa (HS) is a commonly-used procedure in clinical practice. Current recommendations for their use are based on a multicentre study of 36 patients who only received intralesional corticosteroids to nodules or inflammatory abscesses with a follow-up period of 2 weeks[1]. They are also based on the latest review and recommendations of the HS Alliance working group who give the technique an evidence level 4 and a C grade recommendation, as well as indicating that its use is mainly for patients' symptomatic relief [2].

In our experience, however, intralesional corticosteroids can achieve more than symptomatic relief if they are administered with the appropriate technique, and may produce long-term or permanent remission of treated lesions due to the fibrosis generated in dermis and subcutaneous tissue through the use of high-potency corticosteroids. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of ultrasound-assisted intralesional administration of corticosteroids to different types of inflammatory lesions in HS patients and to explore potential prognostic factors associated with a higher success rate.

## **PATIENTS AND METHOD**

### *Design and study population*

Prospective cohort study carried out at the HS Clinic of the *Hospital Universitario Virgen de las Nieves* (HUVN) Granada, Spain, between February 2017 and February 2019.

The exposed cohort comprised the inflammatory lesions (inflammatory nodules, abscesses, draining fistulas) treated with intralesional corticosteroid infiltrations. The non-exposed cohort comprised the inflammatory lesions that remained untreated with intralesional corticosteroid infiltrations. Due to ethical reasons all patients with non-infiltrated lesions received concomitant systemic anti-inflammatory treatment.

### *Inclusion criteria*

1) Patients older than 18 years with mild to severe HS, who were found to have one or more inflammatory lesions (inflammatory nodules, abscesses, draining fistulas) following physical and ultrasound examination and were candidates to be treated with intralesional corticosteroids. 2) Patients who had antibiotic or immunomodulatory treatment in the maintenance phase prior to the initial visit were included. 3) All patients gave informed consent for the technique to be carried out and to participate in the study.

The ethics committee of the HUVN approved this study in accordance with the Helsinki declaration.

### *Exclusion criteria*

1) All patients who refused treatment with intralesional corticosteroids or did not want to participate in the study. 2) Patients who presented abscesses needing incision and drainage. 3) Patients who presented fistulas larger than 5 cm or more



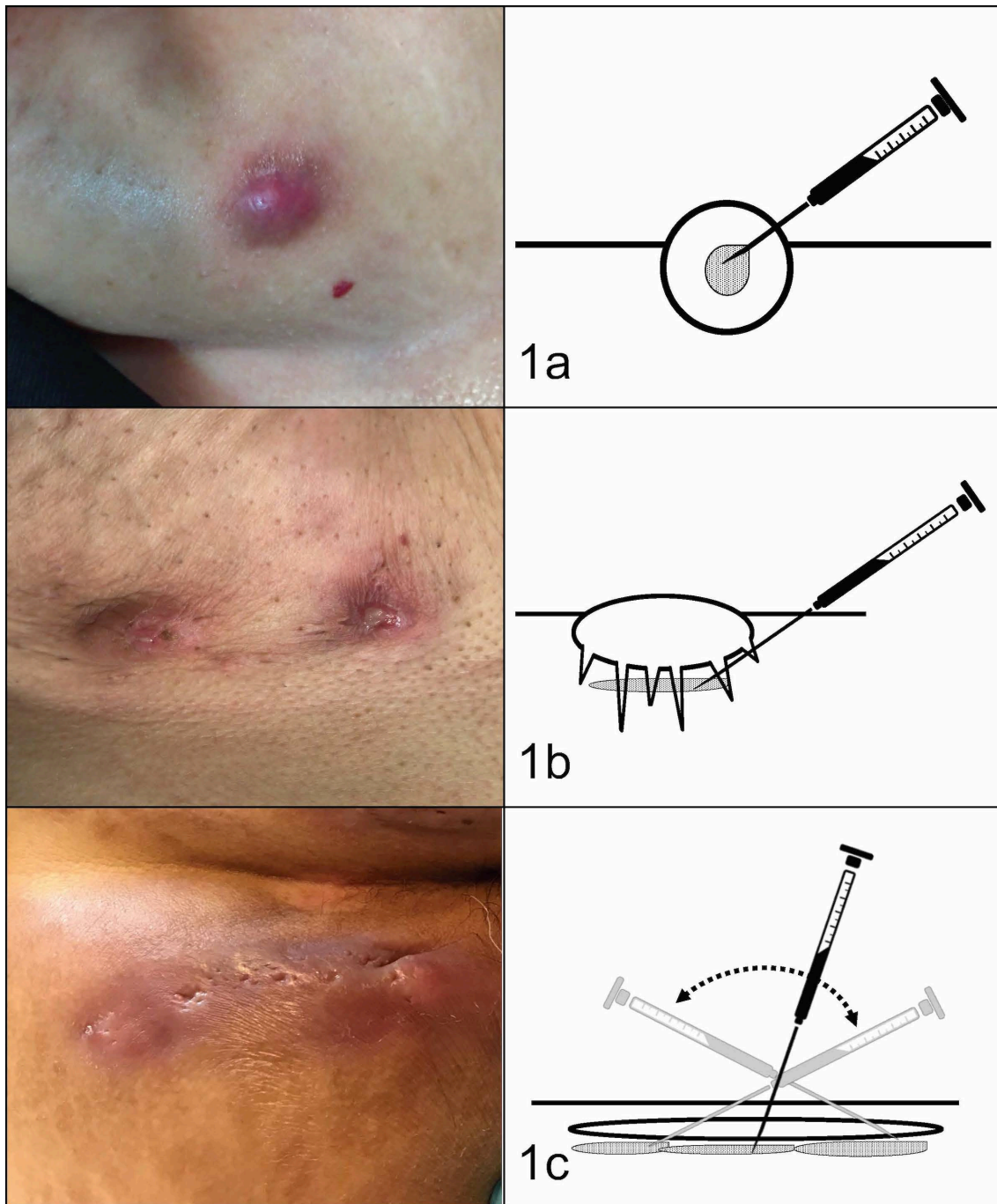
than one tract following ultrasound examination. 4) Patients who had started antibiotic treatment for HS (clindamycin +/- oral rifampicin, oral doxycycline, topical clindamycin), retinoids (acitretin) or corticosteroids within the 28-day period prior to the infiltration. 5) Patients who had started adalimumab treatment within the 12 week-period prior to the infiltration [3]. 6) Patients with signs of an active infectious process. 7) Patients who had undergone surgical procedures for HS to the treated area beyond incision and drainage in the previous 8 weeks. 8) Patients who presented allergy or hypersensitivity to the study medication.

### *Study intervention*

The study intervention consisted of intralesional administration of triamcinolone acetonide. Each lesion was injected guided by ultrasonography. Ultrasonography was performed with the use of a 7-15 MHz linear probe (myLab25 Esaote Spa, Genoa, Italy). The medication administered was triamcinolone acetonide at a dosage of 40mg/ml. The maximum amount of triamcinolone acetonide administered per session was 40mg. In each session, one or more lesions could be infiltrated. Each lesion was infiltrated only once. For patients who had multiple infiltration sessions, only lesions which had not been treated in previous sessions were candidates to be infiltrated. The choice of which lesions to treat was made according to clinical and ultrasound criteria [4] and also patient discomfort, in order to achieve symptomatic relief from the lesions which most affected the patient's quality of life.

### *Injection technique*

All the injections were performed by a dermatologist with experience in treating HS (AML). Infiltrations were performed with 1ml syringes in combination with 21G needles. Figure 1 shows the exact area where the corticosteroids were injected.



**Figure 1.** Corticosteroid infiltration technique.

1a) Inflammatory nodules were injected directly inside the lesion. 1b) Abscesses were injected beneath the base of the lesion in the area of panniculitis. 1c) Fistulous tracts were injected with one or more injections along the base of the tract.

### *Variables of interest*

The response was assessed 12 weeks after the administration of intralesional corticosteroids.

### *Individual lesion response*

The response was evaluated according to clinical and ultrasound criteria. Complete response in inflammatory nodules and abscesses was considered to be those cases where the lesion was completely resolved at follow-up: clinical examination showed no inflammation, pain or induration and ultrasound examination showed no Doppler signal or fluid collections. In draining fistulas, the absence of both suppuration and the Doppler signal at follow-up was considered as complete response.

### *Overall patient response*

Overall response was evaluated using objective and subjective measures. To evaluate the effect on global inflammatory load, the International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4) was used [5]. The formula to calculate IHS4 is: number of inflammatory nodules multiplied by 1 + number of abscesses multiplied by 2 + number of draining fistulae multiplied by 4. Results range from 0 to infinite. Scores under 4 indicate a mild inflammatory load; from 4 to 10 a moderate inflammatory load; and over 10 a severe inflammatory load. In the present study all scores refer to the counting of lesions identified by cutaneous ultrasonography [6].

Subjective response was assessed using the Numeric Rating Scale for pain (NRS pain) [7] and the patient's subjective perception of the severity of the

disease (Patient Reported Severity, PRS). Both have a score that ranges from 0 and 10, where for NRS, 0 means absence of pain and 10 maximum pain, while for PRS, 0 corresponds to inactive disease and 10 to maximum disease activity.

### *Safety*

Adverse drug reactions were qualitatively recorded at the follow-up visit.

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics were used to present the characteristics of the sample. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of the variables. Continuous data was reported as the mean (standard deviation, SD) or median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile), while nominal data was reported as a proportion (number) [8]. Group comparisons of non-normally distributed data were carried out using the Mann-Whitney U test, while normally distributed data was investigated using t-tests. The  $\chi^2$  Test or Fisher's Exact Test were used for qualitative variables when necessary. The t-test for matched pairs was used to evaluate IHS4, NRS and PRS changes. A multivariate logistic regression analysis was performed to explore predictors of response. Epidemiological and statistical criteria were used to model variable selection [9, 10]. The effect of each exploratory variable on the model and its significance was studied. If the variable improved the model fit and adequacy (based on the likelihood ratio criteria and the significance of the parameter) it was included; otherwise, the variable was excluded. Different models were fitted with respect to the factors related to individual lesion response and patient global response. The model was checked for pair-wise interaction between covariates. Potential confounding covariates were studied using a change in significance of the parameters in the model or a change of 30% of their value. Significance was set at two tails,  $p < 0.05$ . [8, 11] Statistical Analyses were performed using JMP version

14.1.0 (SAS institute, North Carolina, USA).

## RESULTS

### *Cohorts*

The exposed cohort comprised 247 infiltrated lesions (37 inflammatory nodules, 150 abscesses and 60 draining fistulas) treated in 130 infiltration sessions, corresponding to 77 patients.

The non-exposed cohort comprised 172 non-infiltrated lesions (68 inflammatory nodules, 70 abscesses and 34 draining fistulas) treated in 63 sessions, corresponding to 39 patients.

The main characteristics of the sample are summarized in Table 1. The response rates at week 12 on infiltrated vs. non-infiltrated lesions were 81.1% (30/37) vs. 69.1% (47/68)  $p=0.18$  for inflammatory nodules, 72% (108/150) vs. 54.3% (38/70)  $p=0.009$  for abscesses, and 53.4% (32/60) vs. 35.3% (12/34)  $p=0.09$  for draining fistulas. Clinical images of infiltrated lesions which achieved complete response in monotherapy and in combination with systemic treatment are shown in Figure 2.

**Table 1.** Demographic and disease-related characteristics of cohorts.

	<b>Infiltrated cohort N=130</b>	<b>Non-infiltrated cohort N=63</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	31,1 (SD 1,6)	35,5 (SD 1,1)	<b>0,02</b>
<b>Sex (female:male)</b>	45:18	89:41	0,67
<b>Hurley I</b>	26,9% (35)	23,8% (15)	0,4
<b>II</b>	54,6% (71)	49,2% (31)	
<b>III</b>	18,4% (24)	26,9% (17)	
<b>Baseline IHS4</b>	5,7 (SD 0,4)	7,4 (SD 0,6)	<b>0,01</b>
<b>Systemic treatment</b>	56,9% (74)	100% (63)	<b>0,01</b>

IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; SD, standard deviation.



**Figure 2.** Clinical images of patients achieving complete clinical response at week 12 of lesions treated with ultrasound-assisted intralesional corticosteroids. Upper images: Abscesses in the submammary region infiltrated in monotherapy. Lower images: Abscesses and inflammatory nodules in the genital area infiltrated in the presence of concomitant systemic treatment.

*General characteristics of the infiltrations*

The majority of patients, 54.5% (42/77), only had one infiltration session, 28.6% (22/77) of patients had two infiltration sessions, 11.7% (9/77) of patients had three sessions, 3.9% (3/77) of patients four sessions and 1.3% (1/77) five sessions.

Regarding the features of the infiltrated lesions, the mean size of inflammatory nodules was 1.22 cm (SD 0.19), the mean size of abscesses was 2.43 cm (SD 0.32) and the mean size of the draining fistulas was 3.59 cm (SD 0.46). The most frequently infiltrated location was the axilla at 43.8% (57/130) followed by the groin at 41.5% (54/130), while the abdomen was the least frequent at 6.9% (9/130). The mean number of infiltrated lesions per session was 0.3 (0.9) inflammatory nodules; 1.2 (1.0) abscesses and 0.5 (0.7) fistulas. The mean number of infiltrated nodules and abscesses per session was similar in different Hurley stages  $p=0.57$  and  $p=0.82$  respectively; while the mean number of infiltrated fistulas per session was higher in patients with Hurley III vs. II at 0.91 (0.14) vs. 0.53 (0.08)  $p=0.03$ .

Regarding concomitant treatment, 43.1% (56/130) of infiltrations were performed without associated anti-inflammatory treatment; 35.4% (46/130) were performed in the presence of systemic antibiotics; 8.4% (11/130) with systemic retinoids (acitretin); 7.7% (10/130) in the presence of biological treatment and 5.4% (7/130) in combination with two anti-inflammatory treatments. The baseline characteristics of the groups depending on whether the infiltrations were performed in monotherapy or combination are shown in Table 2.

The univariate analysis of the factors associated with complete response according to the type of lesion is shown in Table 3. Regarding concomitant treatment, a sub-analysis was performed for each type of anti-inflammatory treatment (data not shown), and no significant differences were found between the different treatments studied.

The multivariate logistic regression analysis  $R^2=0.18$  showed that the probability of complete response for abscesses positively correlated with the presence of



concomitant systemic treatment, beta 0.08 (SD 0.04)  $p=0.04$  and negatively correlated with Hurley stage, beta -0.17 (SD 0.06)  $p=0.01$  and baseline inflammatory load IHS4, beta -0.02 (SD 0.01)  $p=0.06$ .

In the case of draining fistulas, multivariate analysis  $R^2=0.18$  showed a higher probability of complete response in Hurley stage II vs. III, beta -0.30 (SD 0.13)  $p=0.02$  and in male sex, beta 0.14 (SD 0.06)  $p=0.02$ . Variables included in the model were Hurley stage II-III, sex and age.

### *Overall patient response*

The overall reduction in IHS4 at follow-up was 2.2 (SD 3.6)  $p<0.001$ ; pain decreased by 1.5 (4.1) on the NRS scale, while PRS also decreased by 1.5 (3.4). The univariate analysis of factors potentially associated with a greater reduction in IHS4 is shown in Table 4.

The multivariate analysis  $R^2=0.29$  showed that Hurley stage, beta -1.22 (SD 0.47)  $p=0.01$  and a higher baseline IHS4, beta 0.53 (SD 0.07)  $p<0.001$  correlated with a greater reduction in IHS4. However, the probability of obtaining IHS4 score=0 at follow-up,  $R^2=0.43$  was associated with a lower baseline IHS4, beta 0.46 (SD 0.07)  $p<0.001$  and lower Hurley stage, beta 1.16 (SD 0.48)  $p=0.01$ , independent of the treatment modality monotherapy vs. combined, beta 0.16 (SD 0.27)  $p=0.55$ .

Multivariate analysis for pain improvement,  $R^2=0.06$  showed that Hurley stage, beta -1.38 (0.52)  $p<0.009$  correlated with greater pain reduction. Multivariate analysis for Patient Reported Severity,  $R^2=0.07$  showed that Hurley stage, beta -1.23 (0.44)  $p=0.006$  and age, beta 0.04 (0.02)  $p=0.04$  also correlated with a greater perceived improvement by the patient.

**Table 2.** Characteristics of patients based on the modality of infiltration.

	<b>Monotherapy (N=56)</b>	<b>Combination (N=74)</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	36,7 (SD 1,7)	34,6 (SD 1,5)	0,37
<b>Sex</b> (female:male)	1:3	27:47	0,16
<b>Hurley I</b>	33,93% (19)	21,62% (16)	<b>0,0006</b>
<b>II</b>	62,5% (35)	48,65% (36)	
<b>III</b>	3,57% (2)	29,73% (22)	
<b>Baseline IHS4</b>	4,6 (SD 0,5)	6,6 (SD 0,4)	<b>0,009</b>
<b>Baseline NRS pain</b>	4,9 (SD 0,4)	4,9 (SD 0,3)	0,9
<b>Baseline PRS</b>	4,9 (SD 0,3)	5,09 (SD 0,3)	0,8
<b>Total infiltrated nodules</b>	0,46 (SD 0,11)	0,14 (SD 0,1)	<b>0,04</b>
<b>Total infiltrated abscesses</b>	1,14 (SD 0,1)	1,16 (SD 0,1)	0,9
<b>Total infiltrated fistulas</b>	0,3 (SD 0,09)	0,58 (SD 0,07)	<b>0,02</b>

Combination, infiltrations in combination with systemic treatments; IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; Monotherapy, infiltrations in monotherapy; NRS, Numeric rating scale; PRS, patient reported severity; SD, standard deviation.

**Table 3.** Univariate analysis of factors associated with individual lesion response

	<b>Likelihood of response in I.Nodules <math>\beta</math> (SD)</b>	<b>P</b>	<b>Likelihood of response in Abscesses <math>\beta</math> (SD)</b>	<b>P</b>	<b>Likelihood of response in D. Fistulas <math>\beta</math> (SD)</b>	<b>P</b>
<b>Lesion size</b>	1,23 ( 1,27)	0,34	-0,16 (0,51)	0,75	-0,004 (0,28)	0,88
<b>Age</b>	0,003 ( 0,006)	0,58	0,003 (0,003)	0,35	-0,004 (0,006)	0,46
<b>Sex Female-Male</b>	-0,12 ( 0,19)	0,53	-0,02 (0,04)	0,64	-0,14 (0,06)	<b>0,03</b>
<b>Hurley stage</b>	0,08 ( 0,13)	0,55	-0,21 (0,06)	<b>0,007</b>	-0,29 (0,13)	<b>0,04</b>
<b>Baseline IHS4</b>	0,016 ( 0,02)	0,56	-0,03 (0,01)	<b>0,001</b>	-0,02 (0,01)	<b>0,04</b>
<b>Monot-Comb</b>	0,15 ( 0,08)	0,10	0,06 (0,21)	0,76	-0,005 (0,07)	0,94

β, beta; Comb, infiltrations in combination with systemic treatments; IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; Monot, infiltrations in monotherapy; SD, standard deviation

**Table 4.** Univariate analysis of factors associated with overall objective and subjective improvement

	<b>IHS4 reduction β (SD)</b>	<b>P</b>	<b>PAIN reduction β (SD)</b>	<b>P</b>	<b>PRS reduction β (SD)</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	0,02 (0,02)	0,36	0,03 (0,02)	0,2	0,03 (0,02)	0,13
<b>Sex Female -Male</b>	0,49 (0,33)	0,14	0,23 (0,38)	0,53	0,35 (0,32)	0,26
<b>Hurley stage</b>	0,68 (0,46)	0,15	-1,23 (0,52)	<b>0,02</b>	-1,07 (0,44)	<b>0,01</b>
<b>Baselin e IHS4</b>	0,42 (0,06)	<b>&lt;0,000 1</b>	β -0,02 (0,08)	0,7	-0,06 (0,06)	0,38
<b>Monot.- Comb.</b>	0,14 0,31)	0,65	0,04 (0,36)	0,91	-0,13 (0,30)	0,66

β, beta; Comb, infiltrations in combination with systemic treatment; IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; Monot, infiltrations in monotherapy; PRS, patient reported severity; SD, standard deviation

#### *Adverse reactions*

Two systemic adverse reactions related to the medication were observed. A patient with type I diabetes suffered a glycaemic decompensation that was difficult to control for 3 weeks. Another patient experienced changes in behaviour, with a tendency towards aggressiveness, which was resolved in ten days.

## **DISCUSSION**

The results of our study show that ultrasound-guided intralesional corticosteroid injections can improve inflammatory lesions in HS patients in the long-term, not only for inflammatory nodules and abscesses but also draining fistulas. However, in order to achieve this effect, a high-potency corticoid such as triamcinolone acetonide should be chosen and the infiltration should be placed appropriately. For this, the use of ultrasonography is crucial [12-14].

Our study has several strengths. Firstly, the number of lesions studied is high. Secondly, we have evaluated the technique in different types of inflammatory lesions in patients with HS, analysing their individual response, including draining fistulas where scientific evidence is scarce. In addition, we have a medium-term follow-up period, which allowed us to analyse maintained responses and not only the short-term effect generated by the anti-inflammatory action of the corticosteroids after infiltration.

The most frequently infiltrated type of lesion was abscesses. This is probably due to the fact that this type of lesion produces a higher level of discomfort in the patient, which was one of the criteria when choosing which lesions to infiltrate.

There are several different predictors of individual lesion response. The type of lesion with the highest complete response rate was nodules, followed by abscesses and draining fistulas. This is probably due to the nature of the lesion, as nodules are lesions with a greater inflammatory component and less structural damage, which tend to resolve spontaneously. Consequently, no differences were observed between the response rate for infiltrated and non-infiltrated inflammatory nodules.

In the case of abscesses, the predictors of response were a lower Hurley stage, probably because abscesses which appear in patients with more advanced Hurley stages are recurrent and appear in anatomical areas where previous scar structures have been created, making it difficult to achieve complete resolution; lower baseline IHS4, since it implies that systemic inflammation is lower; and the presence of concomitant treatment, probably due to the synergic effect created between corticoid infiltrations and the anti-inflammatory effect of systemic drugs. In the case of draining fistulas, it was also found that lower Hurley stage (II vs. III) was a predictor of response, probably for the same reason as the abscesses and also because the fistulas which appear in earlier Hurley stages are probably dermal fistulas which may have a better therapeutic response rate [15,16]. Male patients also showed a better likelihood of lesion response. It is important to note that fistulas larger than 5cm or with multiple tracks were excluded and that the results refer to simple tract and small to medium-size draining fistulas.

A study has recently been published evaluating the use of intralesional triamcinolone acetonide in fistulas[17]. In this study the authors injected a mean of 0.49 mL triamcinolone 40 mg/mL in 46 patients, without a control group and with a subsequent follow-up of 90 days. The clinical and ultrasound complete response rate is similar to our study.

On the other hand, the predictors of a greater reduction in IHS4 are higher baseline IHS4 and Hurley stage, since the lesions treated in patients in this scenario are abscesses and draining fistulas. However, the probability of achieving complete disease control (IHS4=0) is greater in lower baseline IHS4 and at lower Hurley stages. Therefore, we can expect different outcomes when we perform intralesional corticosteroid infiltrations, depending on the patient's

baseline characteristics and the stage of the disease: either directed lesion improvement or complete disease control.

Regarding the subjective measures, we found that the improvement experienced in both pain and patient-reported severity is greater in patients with lower Hurley stages. Patients with low Hurley stages present less lesions and less structural damage so the main symptomatology is produced by acute inflammatory lesions. Treating these lesions can greatly alleviate patients' symptoms.

The clinical trial NCT02781818 has recently been completed and its results have already been published. Researchers evaluated the effect of triamcinolone acetonide 10 mg/ml, 40 mg/ml or placebo in 58 lesions (only nodules and abscesses) for 2 weeks in 48 patients. They did not find any difference in the number of days for lesion resolution, or any change in pain or patient-reported severity between the different tails of the study. We consider that this low effectiveness is due to an insufficient (0.1 ml) dose of corticosteroid and because the infiltrations were not assisted by ultrasonography [18].

On the other hand, a multicentre retrospective clinical study has recently been published evaluating the use of corticoid infiltrations in 135 lesions, including non-inflammatory nodules, inflammatory nodules, abscesses and fistulas. In this study, the authors found a high rate of successful response after the infiltrations, similar to that of our study. Skin ultrasound was performed prior to treatment on most lesions and the authors concluded that this ultrasound examination may improve clinical response in all types of lesions as it allows a more accurate measurement of the depth and location of skin lesions [19]. However, ultrasound-assisted infiltrations were performed in less than half of the treated lesions. Ultrasound was used in complex or larger lesions, which limits the generalizability

of the results, since more complex lesions may have lower success rates due to the nature of the lesion rather than the procedure. In consequence, lower response rates were observed compared to non-ultrasound-assisted infiltrations. Regarding safety, although intralesional injections are an easy procedure, care must be taken when performing them on diabetic patients, due to the possibility of producing glycaemic decompensation [20]. It would also be necessary to carry out an individual evaluation of the patient's mental health, given the potential of systemic corticosteroids to produce changes in behaviour, as already described in previous studies [21, 22].

Our study has some methodological limitations that should be taken into account:

1) The study was carried out using cutaneous ultrasonography to determine the type of lesion and to guide the procedure, which limits the generalization of the results to settings where ultrasound is not available. 2) Due to the observational design, the non-exposed cohort presents a higher baseline IHS4 value and a higher frequency of concomitant systemic treatment. Patients with a more severe condition are less likely to benefit from lesion-directed interventions like corticosteroid infiltrations and will need systemic treatment. However, these differences did not work in favour of the exposed cohort, in order to have more statistically significant differences. 3) The comparator group is composed of non-infiltrated lesions, which limits our ability to determine the added-value of ultrasound guidance for intralesional corticosteroids infiltrations. Future studies comparing both techniques are guaranteed.

In conclusion, we present the largest clinical study to date evaluating the effectiveness and safety of intralesional corticosteroid infiltrations in inflammatory lesions for HS patients in a real clinical practice setting and considering the type

of lesion treated. The results of our study show that intralesional corticosteroid infiltrations can have a continued beneficial effect on abscesses and simple small to medium draining fistulas in HS patients. Evidence level 2b. We have observed a good response of treated lesions both in the presence and absence of anti-inflammatory treatment, improving both objective and subjective indexes of severity with a low rate of adverse effects. The Hurley stage of the patient inversely correlates with the probability of achieving complete resolution of the treated lesions, but the most severe patients are those who obtain the greatest reduction in inflammatory load. Therefore, the use of intralesional corticosteroids has a place in different profiles of patients with HS, always considering the real objectives which can be achieved with each patient depending on the baseline characteristics of their disease.



## **ACKNOWLEDGMENTS**

The results of this study are part of PhD work of Luis Salvador-Rodríguez.

The authors thank Charlotte Bower for improving the English style.

## **DECLARATIONS**

### **Competing interests**

The authors declare no competing interests.

### **Statement of Ethics:**

The study was approved by the Hospital Universitario Virgen de las Nieves Ethics Committee and is in accordance with the World Health Organization Declaration of

Helsinki. Patients gave their informed consent to participate in the study and for the disclosure of the results.

### **Author contributions**

*Study concept and design:* AML, LSR. *Acquisition, analysis and interpretation of data:* LSR, SAS, AML. *Drafting of the manuscript:* LSR. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* LSR, SAS, AML. *Statistical analysis:* AML. *Study supervision:* AML, SAS

### **Data Availability Statement**

All data and material are available for readers in methods and supplementary information.

## REFERENCES

1. Riis PT, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1151–1155.
2. Zouboulis CC, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):19-31.
3. Kimball AB, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 422– 434.
4. Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdanyar S, Wortsman X, Jemec GB. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(3):527–532.
5. Zouboulis CC, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1401-1409.
6. Wortsman X, et al. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2013;39(12):1835–1842.
7. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):707-714.
8. Molina A, et al. Distribution pattern of psoriasis affects sexual function in moderate to severe psoriasis: a prospective case series study. *J Sex Med*. 2014 Dec;11(12):2882-9
9. Derogatis LR, Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5:289–300.

10. Derogatis LR. Clinical and research evaluations of sexual dysfunctions. *Adv Psychosom Med* 2008;29:7–22.
11. Miettinen OS, Cook EF. Confounding: Essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981;114:593–603.
12. Martorell A, et al. Ultrasound evaluation as a complementary test in hidradenitis suppurativa: proposal of a standardized report. *Dermatol Surg* 2017;43(8):1065–1073.
13. Zipfel J, et al. Ultrasound-Guided Intermediate Site Greater Occipital Nerve Infiltration: A Technical Feasibility Study. *Pain Physician*. 2016;19(7):E1027-E1034.
14. Danda RS, Kamath J, Jayasheelan N, Kumar P. Role of Guided Ultrasound in the Treatment of De Quervain Tenosynovitis by Local Steroid Infiltration. *J Hand Microsurg*. 2016;8(1):34-37.
15. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact in the Management. *Dermatol Surg*. 2019;00:1–8.
16. Wortsman X, Castro A, Figueroa A. Color Doppler ultrasound assessment of morphology and types of fistulous tracts in hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):760–767.
17. Álvarez P, García-Martínez FJ, Poveda I, Pascual JC. Intralesional Triamcinolone for Fistulous Tracts in Hidradenitis Suppurativa: An Uncontrolled Prospective Trial with Clinical and Ultrasonographic Follow-Up. *Dermatology*. 2019; 29:1-6.
18. Fajgenbaum K, Crouse L, Dong L, Zeng D, Sayed C. Intralesional Triamcinolone May Not Be Beneficial for Treating Acute Hidradenitis

Suppurativa Lesions: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.

Dermatol Surg. 2020 May;46(5):685-689.

19. García-Martínez FJ, et al. Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: a multicenter retrospective clinical study. J Dermatolog Treat. 2019 Aug 29:1-5. [Epub ahead of print]

20. Elena C, et al. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2018;19(15):1210-1220.

21. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, Axelrod L. The Neuropsychiatric Complications of Glucocorticoid Use: Steroid Psychosis Revisited. Psychosomatics. 2012;53(2):103-115.

22. Ricoux A, et al. Oral glucocorticoid-induced psychiatric side-effects: focus on clinical specificities, incidence, risk factors and treatment. Rev Med Interne. 2013;34(5):293-302.



## 5.2 Utilidad de la ecografía cutánea en la planificación quirúrgica de pacientes con HS.

Debido a la creciente evidencia científica sobre el empleo de la ecografía cutánea en el diagnóstico y estadificación de la HS, en Marzo de 2018 se implementó en nuestra unidad su uso en la planificación quirúrgica de los pacientes con HS. Con el fin de evaluar si realmente implica beneficios respecto a la cirugía convencional con delimitación exclusivamente clínica, comparamos los resultados en términos de recurrencias y diferencias en el área a extirpar respecto a los pacientes que habíamos intervenido en nuestro centro con la misma técnica quirúrgica (extirpación y cierre por segunda intención) previo a la implantación de la ecografía prequirúrgica, desarrollando de este modo un estudio de cohortes asincrónico. Los resultados, publicados en la revista *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, mostraron un descenso en la tasa de recurrencias respecto a la delimitación clínica aislada, con un aumento en el área a extirpar en la delimitación clínico-ecográfica, lo cual nos informaba sobre extirpaciones incompletas con la técnica estándar. Es por ello que también fuimos capaces de identificar una serie de factores de riesgo asociados a una peor delimitación clínica prequirúrgica, definiendo así aquellas situaciones en las que se debe prestar mayor atención a la hora de intervenir un paciente con HS en aquellos centros donde no se cuente con un ecógrafo para delimitar el área quirúrgica antes de la cirugía.



---

ORIGINAL ARTICLE

**Pre-operative ultrasound planning in the surgical management of patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct;34(10):2362-2367.**

doi: 10.1111/jdv.16435.

C Cuenca-Barrales<sup>1</sup>, L Salvador-Rodríguez<sup>1,2</sup>, S Arias-Santiago<sup>1,2</sup>, A Molina-Leyva<sup>1,2,3</sup>.

1. Instituto de Investigación Biosanitaria. Ibs Granada, Granada, Spain

2. Hidradenitis Suppurativa Clinic. Dermatology Department.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain.

3. European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF). Dessau-Roßlau, Germany.

**Keywords:** Hidradenitis Suppurativa; Ultrasonography; Dermatologic Surgical Procedures; Cohort Studies

**Word count:** 2409; **Table count:** 2; **Figure count:** 2; **Video files:** 1

**Corresponding author:**

Salvador Arias Santiago

Email: salvadorarias@ugr.es

Tel: +34958023422



Dermatology Department. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas 2. 18014 Granada, Spain

**Funding sources:** None

**Conflicts of interest:** Dr. Cuenca-Barrales has nothing to disclose. Dr. Salvador-Rodríguez has nothing to disclose. Dr. Arias-Santiago has nothing to disclose. Dr. Molina-Leyva has nothing to disclose.

## **Abstract**

*Background:* Ultrasonography can improve disease severity assessment in hidradenitis suppurativa (HS) patients. The use of pre-operative ultrasonography could improve surgical outcomes in HS patients.

*Objectives:* 1) To assess changes in the projected skin excised area after the use of pre-operative ultrasonography, 2) To explore the clinical factors potentially associated with inaccurate clinical surgical delimitation, and 3) To compare recurrence rates after pre-operative ultrasound vs clinical surgical margin delimitation at week 24.

*Methods:* Cohort study. Patient candidates for surgical treatment by wide excision and healing by secondary intention with a clinical projected skin excised area equal to or larger than 15 cm<sup>2</sup> were included. The main variables of interest were the clinical and ultrasound projected skin excised area and surgical recurrence.

*Results:* Pre-operative ultrasound surgical margin delimitation increased the mean excised area by 3.67 (SD 0.86) cm<sup>2</sup>, p=0.004. The Bland Altman plot showed that in 65% of surgical procedures the use of ultrasonography increased the projected skin excised area. Higher IHS4 scores, BMI, male sex and Hurley stage II vs III all increased the difference between clinical and ultrasound surgical delimitation. At week 24, the recurrence rate in the surgical clinical delimitation cohort was 30% compared to 10% in the cohort with preoperative ultrasonography (p=0.10).

*Conclusions:* Preoperative ultrasonography improves surgical margin delimitation and can lower recurrence rates at 24 weeks in HS patients. Potential risk factors for inaccurate clinical surgical delimitation are obesity, male sex, Hurley II stage and elevated IHS4 scores, so special attention should be given to

these patients when ultrasonography is not available and surgical delimitation is based only on clinical examination.

## **Introduction**

Hidradenitis suppurativa/acne inversa (HS) is a chronic, inflammatory, recurrent, debilitating skin disease of the hair follicle that usually presents after puberty with painful, deep-seated, inflamed lesions in the apocrine gland-bearing areas of the body<sup>1</sup>. As the disease progresses to the advanced stages, structural lesions may result in functional limitation due to scarring<sup>2</sup>. Disease management is often difficult, and surgical procedures are needed to remove scars and other chronic inflammatory reservoirs like tunnels. These procedures imply elevated emotional, physical and monetary costs, and they are even higher when recurrences occur<sup>3,4</sup>. Recurrence rates range from 0-72% depending on the surgical procedure and wound closure technique used<sup>5</sup>. Healing by secondary intention is one of the most commonly used procedures because of its effectiveness and high patient satisfaction<sup>5,6</sup>.

Ultrasonography is a useful non-invasive diagnostic technique for HS. It could improve disease severity assessment by identifying subclinical lesions or re-classifying clinical lesions with potential influence on therapeutic decisions<sup>7</sup>. The implementation of ultrasonography when planning surgical procedures for patients with HS could improve the surgical area delimitation accuracy and the effectiveness of interventions. A recent case report has proposed the use of ultrasound before surgery<sup>8</sup>. The aims of this study were: 1) To assess the changes in the projected skin excised area after the use of pre-operative ultrasonography, 2) To explore the clinical factors potentially associated with inaccurate clinical surgical margin delimitation, and 3) To compare recurrence rates between pre-operative ultrasound margin delimitation vs clinical margin delimitation at week 24 after surgery.

## **Patients and methods**

### *Design*

Asynchronous cohort study.

### *Study population & study cohorts*

The study population included HS patients who underwent surgical treatment by wide excision and healing by secondary intention at the HS clinic of Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) in Granada, Spain, which began its activity in February 2017. There were two cohorts of patients:

a) Ultrasound surgical delimitation cohort (US-cohort), which included patients with surgical procedures where the skin excised area was determined by clinical examination and then by ultrasound examination. Ultrasonographical margins were used to perform the surgery.

b) Clinical surgical delimitation cohort (non-US-cohort), which included patients with surgical procedures where the skin excised area was determined by clinical examination only. Clinical margins were used to perform the surgery. The procedure of pre-operative ultrasound planning was introduced to the HS clinic of HUVN in March 2018, so this cohort corresponds to all patients who received surgery from February 2017 to March 2018. Since then, all patients with HS receive pre-operative ultrasonography.

### *Inclusion criteria*

1) Patients with moderate to severe HS with draining subcutaneous tunnels with minimal to absent inflammatory activity for at least 24 weeks, candidates to receive surgical treatment with excision and healing by secondary intention of axillary or inguino-genital areas. 2) Projected skin excised area after clinical

examination equal to or larger than 15 cm<sup>2</sup>. 3) Patients with HS who gave informed consent to participate in the study.

#### *Exclusion criteria*

1) Refusal to participate in the study. 2) Patients with HS who underwent surgical procedures other than excision and healing by secondary intention. 3) Patients under biological treatment for less than 16 weeks prior to the surgery.

#### *Ethics*

This study has been approved by Ethics Committee of HUVN and is in accordance with the Helsinki Declaration.

#### *Main variables of interest*

##### Projected skin excised area

The delimitation of the projected skin excised area was performed in the operating room prior to the surgical procedure, the same day of the surgery. Both the clinical/ultrasonographical margin delimitation and the subsequent surgery were performed always by the same dermatologist with expertise in ultrasonography and surgical treatment of HS (AML). Firstly, the projected skin excised area based on physical examination was marked. Then, the projected skin excised area based on ultrasound examination was drawn in the US-cohort. Ultrasonography was performed with a 7-15 MHz linear probe in B mode (myLab7 Esaote Spa, Genoa, Italy). The steps to perform ultrasound surgical delimitation were: 1) The potential skin excised area was marked, based on clinical examination with 0.5 cm normal-skin margins. 2) The border of the marked area was explored with the ultrasound probe, placed transversally. 3) If the affected area extended beyond the initial delimitation (presence of subclinical disease

characterized by hypoechogenic lesions compatible with fluid collections or subcutaneous tunnels), the area guided by ultrasonography was increased<sup>9</sup>. 4) The new perimeter of the projected skin excised area was re-evaluated until none of the surrounding skin presented any ultrasonographical signs of HS lesions (video). The 0.5 cm normal-skin margins were only considered in the non-US-cohort, since margins were optimized by ultrasonography in the US-cohort.

### Recurrence

Recurrence was defined by the appearance of HS lesions (inflammatory nodules, abscesses or tunnels) inside the surgical scar or in the surrounding 1cm<sup>6</sup>.

### *Other variables of interest*

Clinical, presence of biologic treatment, socio-demographic and biometric variables were recorded by means of clinical interview, physical examination and cutaneous ultrasonography. Structural damage was assessed using the Hurley staging system<sup>10</sup>. Inflammatory activity was assessed by means of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)<sup>11</sup>. All these data were also recorded by a dermatologist with expertise in HS management (AML).

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics were used to evaluate the characteristics of the sample. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of the variables. Continuous data is expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile). The absolute and relative frequency distributions were estimated for qualitative variables. The Student's t-test or the Wilcoxon-Mann-Whitney test were used for comparisons between nominal and continuous data, simple linear regression was used for comparisons between continuous variables

and the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, when necessary, were applied for nominal data. The Bland-Altman plot was used to describe agreement between clinical and ultrasonographical skin excised area (95% confidence intervals were calculated). Multivariate logistic regression analyses were performed to explore the variables associated with inaccuracy in the clinical excised area. Epidemiological and statistical criteria were used to model variable selection. The effect of each exploratory variable on the model and its significance were studied. If the variable improved the model fit and adequacy (based on the likelihood ratio criteria and the significance of the parameter) it was kept; otherwise, the variable was excluded. The model was checked for pair-wise interaction between covariates. Potential confounding covariates were studied using a change of significance in the model's parameters or a change of 30% of its value. Significance was set for all tests at two tails,  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using JMP version 14.1.0 (SAS institute, North Carolina, USA).



## Results

### *Baseline characteristics of the sample*

The baseline characteristics of the sample depending on the implementation of ultrasound pre-operative planning are summarized in table 1. Mean age and age of disease onset were higher in the US-cohort, no significant differences in disease features or in the final projected skin excised area after clinical examination were found among groups. Biologic treatment included 12 patients on adalimumab 40mg qw, 1 patient on ustekinumab 90 mg q12wk and 1 patient on infliximab 5mg/kg q8wk.

#### *1) Changes in projected skin excised area after ultrasound delimitation*

The study population used to assess this aim was composed of the US-cohort (n=20, table 1). The mean projected skin excised area after clinical examination was 22.62 (SD 11.25) cm<sup>2</sup> and the mean projected skin excised area after ultrasonography was 26.29 (SD 11.63) cm<sup>2</sup> (p=0.004). The mean difference in the excised area was 3.67 (SD 0.86) cm<sup>2</sup>. The Bland Altman plot showed that in 65% (13/20) of the surgical procedures the use of ultrasonography significantly increased the projected skin excised area. Figure 1.

#### *2) Factors associated with inaccurate clinical surgical delimitation*

The study population used to assess this aim was composed of the US-cohort (n=20, table 1). Different multiple logistic regression analyses relative to the clinical factors potentially associated with differences between clinical and ultrasound surgical margin delimitation were computed. The final multivariate logistic regression analysis, R<sup>2</sup>=0.55, showed that the difference between clinical and ultrasound surgical delimitation increased with higher IHS4 scores (0.42 (SD 0.12), p=0.004), Body Mass Index (BMI) (0.28 (SD 0.11), p=0.02), male sex (1.30

(SD 0.70),  $p=0.08$ ) and Hurley stage II vs III (6.10 (SD 1.74),  $p=0.003$ ). The prediction profiler of the multivariate model is shown in Figure 2.

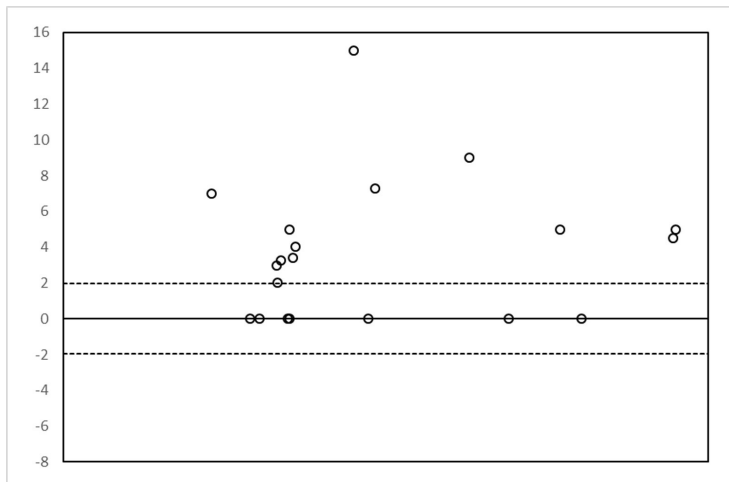
### 3) *Surgical recurrence*

The study population used to assess this aim was composed of both the US-cohort and the non-US-cohort (table 1). At week 24, the recurrence rate in the cohort of patients without pre-operative ultrasonography was higher compared to the cohort of patients with preoperative ultrasonography, table 2. Age did not correlated with the risk of recurrence,  $p=0.64$ . After stratification by the presence of biologic therapy, the rate of recurrence was higher for patients without both pre-operative US and biologic therapy, followed by patients with biologic therapy but without pre-operative US and patients with pre-operative US and without biologic therapy. The lowest recurrence rate was observed in patients who were under biologic therapy and received pre-operative US. Table 2.

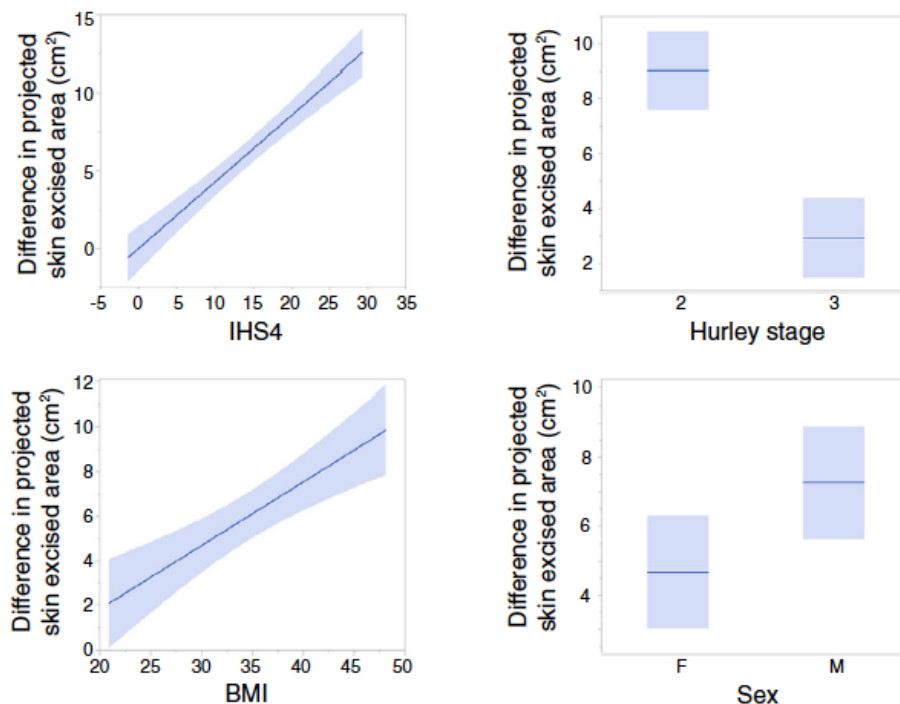
**Table 1.** Baseline characteristics of the patients

	<b>US-cohort n=20</b>	<b>Non-US-cohort n=20</b>	<b>p values</b>
<b>Age, years</b>	41.65 (SD 11.7)	33.45 (SD 10.42)	0.02
<b>Sex, male:female ratio</b>	9:11	3:7	0.32
<b>Family history, yes/no</b>	50% (10/20)	60% (12/20)	0.52
<b>Age of onset, years</b>	28.1 (SD 10.17)	21.55 (SD 7.17)	0.02
<b>Disease duration</b>	13.55 (SD 11.17)	11.9 (SD 9.04)	0.61
<b>BMI</b>	31.85 (SD 6.08)	32.28 (SD 6.53)	0.83
<b>Smoking, yes/no</b>	70% (14/20)	50% (10/20)	0.19
<b>IHS4</b>	7.9 (SD 5.9)	9.05 (SD 4.44)	0.49
<b>Biologic treatment</b>	25% (5/20)	45% (9/20)	0.18
<b>Site of the surgery</b> Axilla Inguino-genital	65% (13/20) 35% (7/20)	65% (13/20) 35% (7/20)	1
<b>Hurley stage of the surgical site</b> II III	70% (14/20) 30% (6/20)	70% (14/20) 30% (6/20)	1
<b>Projected skin excised area after only clinical examination (cm<sup>2</sup>)</b>	22.65 (SD 11.25)	21.75 (SD 6.64)	0.76

Data are expressed as relative (absolute) frequencies, and mean (standard deviation, SD). BMI: body mass index. IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System.



**Figure 1.** Bland-Altman plot. The Bland-Altman plot is used to assess agreement between two measure methods. The continuous line at “0” represents total agreement between both methods and dotted lines represent 95% confidence intervals of 100% agreement. Observations that are beyond the 95% confidence interval show that both methods are considered to have significant disagreement.



**Figure 2.** Multivariate analysis prediction profiler. The influence of the factors included in the multivariate model relative to the difference between clinical and ultrasound surgical margin delimitations are represented. BMI: body mass index. IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System. F: female, M: male.

**Table 2.** Recurrence rates at week 24

	<b>US-cohort</b>	<b>Non-US-cohort</b>	<b>p values</b>
<b>All patients</b> (n=40)	10% (2/20)	30% (6/20)	0.1
<b>Patients without biologic therapy</b> (n=26)	13.33% (2/15)	36.36% (4/11)	0.16
<b>Patient with biologic therapy</b> (n=14)	0% (0/5)	22.22% (2/9)	0.5

Data are expressed as relative (absolute) frequencies

## Discussion

This study explores the potential usefulness of pre-operative ultrasound delimitation for surgical treatment in patients with HS compared to clinical examination. We have observed that ultrasound examination consistently increases the projected skin excised area in our patients. A recent study has shown that clinical examination alone usually underestimates the severity of HS and that this underestimation would imply changes in disease management<sup>7</sup>. In the same line, our results suggest that clinical examination alone could underestimate the surgical area in patients with HS. In our sample, the increase in the excised area is lower than 4 cm<sup>2</sup> in average, which does not represent important changes in final wound size but could have important implications in surgical outcomes.

Leaving subclinical lesional tissue could be the cause of surgical failure and disease recurrence. We have found trends towards statistical significance for a lower recurrence rate in the group of patients in which pre-operative ultrasound delimitation was performed. Previous studies have identified the type of anesthesia (local vs. general) as a risk factor for local recurrence<sup>6</sup>. This association is probably due to confounding with the amplitude of surgical margins. Patients under general anesthetic probably receive larger excisions compared to patients under local anesthetic, where the size of the excision may be limited by the quantity of anesthetic and the patient's individual tolerance to pain. Pre-operative ultrasonography could maximize surgical delimitation in HS and avoid the morbidity of inefficient extensive or insufficient surgical procedures in patients with HS regardless of the type of anesthesia<sup>3, 4</sup>.

An increasing amount of evidence points towards the use of biologic treatment in combination with surgery<sup>12-14</sup>. Surgical treatment is useful for removing lesional tissue with long-term inflammatory damage that acts as an inflammatory reservoir and biologic treatment would improve systemic inflammation and disease progression. In line with this observation, the results of our research show that in the cohort of patients without ultrasound margin delimitation, those under biologic therapy had fewer recurrences. But recurrences were lower in patients with pre-operative ultrasound and without biologic therapy, compared to patients without pre-operative ultrasound and biologic therapy. Probably an accurate surgical delimitation has a higher impact on local recurrence than biologic therapy. The combination of both pre-operative ultrasound and biologic therapy achieved the best surgical outcomes. The benefits of this combination is even higher if we consider that biologic therapy may increase the time the wound takes to heal completely<sup>12</sup>. Ultrasound margin delimitation would avoid unnecessary tissue excision, offering patients an accurate and efficient surgical management that would minimize the time for wound closure and the impact of surgery on their life<sup>3, 4</sup>.

On the other hand, ultrasonography does not increase the projected skin excised area to the same extent in all patients. We have identified potential clinical predictors that may increase the risk of subclinical disease, and consequently the risk of an insufficient clinical margin delimitation. These clinical features could be useful as general principles of surgical treatment of HS: if pre-operative ultrasonography is not available, the presence of these factors could identify patients who would benefit from wide clinical margins. First of all, a higher systemic inflammatory load, which would increase systemic levels of pro-

inflammatory cytokines like TNF-alfa or IL-17 and produce subclinical changes in apparently healthy skin, hindering the delimitation of the area<sup>15</sup>. The excess of adipose tissue and deep subclinical lesions in patients with higher BMI would also increase the inaccuracy of clinical examination. Surgical delimitation in Hurley stage II patients could be more challenging compared to Hurley III patients, probably because the area to be excised in patients with Hurley III is easy to identify due to extensive scarring. Patients with Hurley stage II could be more prone to having subclinical lesions. Finally, male sex, which is associated with higher disease severity, may also make surgical delimitation difficult<sup>6</sup>.

Ultrasonography is becoming one of the most widespread technologies in HS and dermatological clinics. Its use for accurate disease staging is very important and its implementation for surgical planning implies no further costs. Pre-operative ultrasonography could serve to create new relationships or strengthen existing ones between dermatologists and surgeons/dermatosurgeons and could offer accurate and effective surgical treatment to patients, avoiding excessive or insufficient excisions. How this technique is implemented will depend on the responsibilities and healthcare circuits of each center. In some scenarios, it may be performed in the operating room by a dermatosurgeon as in the present study, but collaboration between clinical dermatologist and general and plastic surgeons is also possible and would be necessary depending on surgical and patient features.

The results of this study should be considered in light of some methodological limitations: 1) limited sample size, 2) only one type of surgical procedure was allowed, second intention healing was chosen because it has better outcomes regarding recurrence, morbidity and patient satisfaction<sup>12, 15, 16</sup>, 3) limited follow-



up period. However, our aim was to compare recurrences with and without pre-operative ultrasound delimitation, not to assess the incidence of recurrences; we have chosen 6 months of follow-up since this is the median time to recurrence in previous studies<sup>15</sup>, 4) the surgeon may have gained more experience over time. In conclusion, our study shows that the use of pre-operative ultrasound planning in the surgical management of patients with HS consistently improves surgical margin delimitation and probably lowers recurrence rates at 24 weeks. Risk factors for inaccurate clinical surgical delimitation are obesity, male sex, Hurley II stage and elevated IHS4 scores. Special attention should be given to these patients when surgical delimitation is based only on clinical examination.

### **Acknowledgments**

We want to thank Charlotte Bower for improving the English of the manuscript. The results of this study are part of PhD work of Luis Salvador-Rodríguez. The patients in this manuscript have given written informed consent to publication of their case details.

## REFERENCES

1. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Experimental dermatology*. 2008;17(5):455-6; discussion 7-72.
2. Cuenca-Barrales C, Molina-Leyva A. Risk Factors of Sexual Dysfunction in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2019:1-9.
3. Mehdizadeh A, Rosella L, Alavi A, Sibbald G, Farzanfar D, Hazrati A, et al. A Canadian Population-Based Cohort to the Study Cost and Burden of Surgically Resected Hidradenitis Suppurativa. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2018;22(3):312-7.
4. Jemec GB, Guerin A, Kaminsky M, Okun M, Sundaram M. What happens after a single surgical intervention for hidradenitis suppurativa? A retrospective claims-based analysis. *Journal of medical economics*. 2016;19(7):710-7.
5. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(5 Suppl 1):S70-7.
6. Walter AC, Meissner M, Kaufmann R, Valesky E, Pinter A. Hidradenitis Suppurativa After Radical Surgery-Long-Term Follow-up for Recurrences and Associated Factors. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2018;44(10):1323-31.
7. Martorell A, Alfageme Roldan F, Vilarrasa Rull E, Ruiz-Villaverde R, Romani De Gabriel J, Garcia Martinez F, et al. Ultrasound as a diagnostic and management tool in hidradenitis suppurativa patients: a multicentre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019.
8. Lyons AB, Zubair R, Kohli I, Hamzavi IH. Preoperative Ultrasound for Evaluation of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2019;45(2):294-6.
9. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact in the Management. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2019.
10. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(4):619-44.
11. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *The British journal of dermatology*. 2017;177(5):1401-9.

12. Prens LM, Huizinga J, Janse IC, Horvath B. Surgical outcomes and the impact of major surgery on quality of life, activity impairment and sexual health in hidradenitis suppurativa patients: a prospective single centre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2019.
13. Shanmugam VK, Mulani S, McNish S, Harris S, Buescher T, Amdur R. Longitudinal observational study of hidradenitis suppurativa: impact of surgical intervention with adjunctive biologic therapy. *International journal of dermatology*. 2018;57(1):62-9.
14. DeFazio MV, Economides JM, King KS, Han KD, Shanmugam VK, Attinger CE, et al. Outcomes After Combined Radical Resection and Targeted Biologic Therapy for the Management of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. *Annals of plastic surgery*. 2016;77(2):217-22.
15. Bieniek A, Matusiak L, Okulewicz-Gojlik D, Szepietowski JC. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2010;36(12):1998-2004.
16. Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2018;32(3):459-62.

### Supporting Information.

[jdv16435-sup-0001-Video.mp4](#)



**Video.** Ultrasonography surgical margins delimitation . Illustrative video on surgical margins delimitation with ultrasonography in surgery of HS patients



### 5.3 Seguridad y efectividad de los fármacos biológicos en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa.

Aunque los fármacos biológicos constituyen el gold standard del tratamiento médico en numerosas enfermedades autoinflamatorias, lo cierto es que la evidencia sobre su uso combinado con cirugía es muy escasa, siendo la actitud habitual la suspensión de los mismos previo al tratamiento quirúrgico. El motivo principal de esta suspensión radica en disminuir el riesgo de infecciones postquirúrgicas dado el efecto inmunomodulador de estos tratamientos, al bloquear diversas citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria e inmune frente a diferentes microorganismos. En la hidradenitis supurativa, la tendencia también ha sido la suspensión de los tratamientos biológicos antes de la cirugía, y aunque la evidencia científica señala que tanto el tratamiento biológico como el tratamiento quirúrgico pueden tener un efecto sinérgico en el control de la HS, lo cierto es que no encontramos hasta la fecha estudios que combinaran ambos pilares de tratamiento de forma simultánea. Puesto que la cirugía en la HS es una cirugía relativamente superficial, con una baja tasa de infecciones postquirúrgicas, en la que el cuidado del lecho intervenido mediante lavado +/- aplicación de antisépticos tópicos es relativamente sencilla para el paciente, nos planteamos la posibilidad de mantener el tratamiento biológico en aquellos pacientes que fuesen a someterse a tratamiento quirúrgico con el objetivo de estudiar las posibles complicaciones que pudiesen aparecer, así como comparar las tasas de recidivas postquirúrgicas respecto a los pacientes intervenidos sin presencia de tratamiento biológico adyuvante. Los resultados, publicados en la revista *Acta Dermato-Venereologica*, señalaron que la cirugía en combinación con tratamiento biológico constituye una técnica segura sin incremento en la tasa de infecciones postquirúrgicas, y efectiva al obtenerse tasas de recurrencias inferiores, con tendencia a la significación, respecto al tratamiento quirúrgico aislado, siendo además estas recurrencias de menor gravedad.



**Neoadjuvant biologic therapy in the surgical management of patients with hidradenitis suppurativa: a cohort study. Acta Derm Venereol. 2020 Sep 8;100(16):adv00257.**

doi: 10.2340/00015555-3616.

Luis Salvador-Rodríguez<sup>1,3</sup>, Carlos Cuenca-Barrales<sup>4</sup>, Salvador Arias-Santiago<sup>1,3</sup>, Alejandro Molina-Leyva<sup>1,2,3</sup>

1. Hidradenitis Suppurativa Clinic. Dermatology. Hospital

Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain.

2. European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF). Dessau-Roßlau, Germany.

3. Instituto de Investigación Biosanitaria. Ibs Granada, Granada Spain

4. Dermatology Department. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, Spain.

**Running head:** Combined surgical and biologic treatment of hidradenitis suppurativa

**Manuscript words:** 1274

**Tables:** 2

**Figures:** 0

**Acknowledgments:**

The authors thank Richard Davies for improving the English style.

The results of this study form part of the PhD thesis of Luis Salvador-Rodríguez.

**Conflict of interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Funding:** None



## **Introduction**

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic skin disease characterized by recurrent flares of nodules, abscesses, and fistulae, predominantly in the apocrine gland-bearing areas. They progress to scarring if not adequately treated, leading to functional limitations (1). Disease management is challenging, being biologic drugs and surgery the two mainstays of treatment. However, the available scientific evidence regarding the combined use of both therapies is scarce and limited to a few studies (2-4). A clinical trial (SHARPS Study) is under way on the safety and efficacy of peri-surgically administered adalimumab but the results are still not available (5). The objectives of this study were: 1) to assess the clinical features of HS patients undergoing surgery with neoadjuvant biologic treatment, 2) to explore the complications of this combined approach, and 3) to compare recurrence rates at 24 weeks after surgery between those who receive concomitant biologic treatment and those who do not.

## **Materials and methods**

Prospective cohort study. Further information in supplemental material annex 1.

## Results

### *Baseline characteristics of the sample*

The study included 59 patients: 21 patients in the biologic cohort (17 patients on adalimumab 40 mg qw, 2 patients on ustekinumab 90 mg q12wk and 2 patients on infliximab 5mg/kg q8wk) and 38 patients in the non-biologic cohort. Baseline characteristics of the groups prior to surgery are exhibited in Table SI. Structural and inflammatory disease features were more severe and there was a longer history of the disease and higher proportion of males in the biologic *versus* non-biologic cohort. Antibiotic use was more frequent among the non-biologic cohort

### *Post-surgical complications*

Data on post-surgical complications are displayed in Table SII. Only one case of post-surgical infection was detected in the biological cohort and none in the surgery alone cohort, and there was no between-group difference in post-surgical pain score. The risk of a bleeding emergency was higher and the time to complete healing was longer in the biologic cohort. Multivariate logistic regression analysis found no increased bleeding risk due to the presence of the biological drug, but showed an association with younger age, Hurley stage III, and a trend toward statistical significance of male gender. The receipt of biologic treatment and the size of the excised area were both associated with a longer time to complete healing.

### *Surgical recurrence at 24 weeks post-surgery*

Although a lower surgical recurrence rate was observed in the biologic cohort, the difference did not reach statistical significance, as shown in Table 1. However, a difference was found in recurrences, which were mainly abscesses and

inflammatory nodules in the biologic cohort *versus* abscesses and draining tunnels in the non-biologic cohort.

## **Discussion**

This prospective study compared outcomes and adverse effects between HS treatment by a combination of surgery with neoadjuvant biologic treatment and by surgery alone. Only one case of post-surgical wound infection was observed in the biologic cohort, and there was no difference between both groups in post-surgical pain or bad odor episodes. The patients receiving both surgery and biologic treatment showed a longer time to healing and more frequent bleeding emergencies, although multivariate analysis revealed that the latter were probably not influenced by the biologic treatment. Recurrences involved less severe lesions in the combined therapy cohort and the recurrence rate at 24 weeks was lower, although this difference did not reach statistical significance.

The patients assigned to the biologic cohort had a longer history of the disease, which was more severe, with greater structural damage and increased inflammatory load. They were also predominantly male, which is associated with greater disease severity (6). In addition, the surface area excised was larger than in the cohort receiving surgery alone, and although the difference was not statistically significant, a similar finding has previously been reported (3-4) and would reflect the more extensive surgery required for Hurley stage III disease. Patients with Hurley stage III have more severe disease and are more likely to receive biologic treatment.

We found a statistically significant difference in the pre-surgical antibiotic treatment between the two cohorts, with a higher prevalence in the non-biological cohort. This is due to the fact that this antibiotic therapy represents the main systemic anti-inflammatory treatment for these patients. No differences in the post-surgical use of antibiotics were found between the two groups.

Just one case of post-surgical wound infection was observed among both cohorts, similar to previous findings of virtually no cases of infection after surgery and with no increased risk in patients receiving adjuvant biologic treatment (4). The more frequent bleeding emergencies in those receiving adjuvant biologic therapy may be attributable to various factors: the higher prevalence of Hurley stage III, which requires more extensive surgery; their younger age, implying less rigorous adherence to resting recommendations; and the predominance of the male sex, associated with more severe forms of the disease needing more complex surgery.

A longer time to complete healing in the biologic cohort was previously reported by Prens et al., who also observed a significant association between healing time and the surface area of the wound (3). Besides their larger wounds, the majority of patients in the present biologic cohort and that studied by Prens et al. were treated with TNF inhibitors. TNF alpha is one of the cytokines involved in stimulating connective tissue production (7,8), and its inhibition would contribute to a delay in wound closure.

Despite the more severe disease suffered by patients in the biologic cohort, recurrences were milder (abscesses, inflammatory nodules) than in those receiving surgery alone (abscesses, draining tunnels), and the rate of recurrence tend to be lower in the biologic cohort. These results are in line with the findings of DeFazio et al. (4) on the synergistic effect of surgery and biologic therapy in the control of HS.

Study limitations include the small sample size and the aforementioned differences between groups inherent to the observational nature of the study. Based on results of previous studies, sample size was calculated to detect a

larger difference in the proportion of recurrences (4). In spite of this limitation, we believe that our results show a clear trend towards statistical significance and are clinically meaningful. They are applicable in the daily clinical practice of patients with HS and could serve as a basis to design future studies on this field. The follow-up period was also limited, although the median time to recurrence has been reported to be 6 months (9), and our objective was to compare differences in the proportion of recurrences between the cohorts not to assess their incidence.

Study strengths include the protocolized treatment procedure and the application in all patients of excision with secondary intention healing, which is associated with a lower recurrence rate, improved functionality, and greater patient satisfaction (10,11). All patients in the biologic cohort were in the maintenance phase of their treatment, which was not interrupted (12-14). DeFazio et al. closed wounds after the presence of infection had been ruled out, delaying the biologic therapy until two weeks post-surgery (4), while Prens et al. discontinued the biologic treatment one week before surgery (3). Finally, this observational study was carried out in a real-life clinical setting, including patients with very severe disease and/or comorbidities who might be excluded from a clinical trial.

In conclusion, surgery in combination with biologic treatment appears to be a safe approach to the management of patients with moderate-to-severe HS, with a similarly low rate and severity of adverse effects to those observed with surgery alone. There is no need to discontinue drug treatment before the procedure, and there is no increase in the frequency of recurrences, which are less severe. However, it may be associated with a longer time to complete wound healing in comparison to standalone surgery.

## References

1. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. The New England journal of medicine 2012;366(2):158-164.
2. Shanmugam VK, Mulani S, McNish S, Harris S, Buescher T, Amdur R. Longitudinal observational study of hidradenitis suppurativa: impact of surgical intervention with adjunctive biologic therapy. International journal of dermatology 2018;57(1):62-69.
3. Prens LM, Huizinga J, Janse IC, Horvath B. Surgical outcomes and the impact of major surgery on quality of life, activity impairment and sexual health in hidradenitis suppurativa patients: a prospective single centre study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019 Oct;33(10):1941-1946.
4. DeFazio MV, Economides JM, King KS, Han KD, Shanmugam VK, Attinger CE, et al. Outcomes After Combined Radical Resection and Targeted Biologic Therapy for the Management of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. Annals of plastic surgery 2016;77(2):217-22.
5. Nct (2016) Safety and Efficacy of Humira (Adalimumab) for Hidradenitis Suppurativa (HS) Peri-Surgically (SHARPS Study) (SHARPS) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808975>
6. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol 2014 Sep;71(3):460-467.
7. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. Immunol Today 1991 Jan;12(1):17-23.
8. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. Nature 1988 Mar 17;332(6161):217-219.
9. Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018 Mar;32(3):459-462.

10. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73(5 Suppl 1):S70-77.
11. Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, Roenigk RK, Schenck LA, Pemberton JH, et al. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients. *Dermatol Surg* 2016; 42(9):1030–1040.
12. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):619-644.
13. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):91-101.
14. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(1):19-31.



## **Annex 1. Materials and methods**

### Design

A prospective cohort study was conducted from February 2017 through March 2020. It included HS patients who underwent excision and healing by secondary intention at the HS clinic of Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) in Granada, Spain. It comprised two cohorts: one that underwent surgery plus neoadjuvant biologic treatment (biologic cohort) and another that underwent surgery alone (non-biologic cohort). The assignment to one or other cohort was solely based on clinical criteria related to the severity of the disease and the complexity of its management. The clinical criterion for biologic treatment in our center is the presence of moderate-to-severe HS that does not respond to systemic antibiotics according to current guidelines (12-14). Patients who received biologic treatment did not discontinue it before the surgery and did not change their existing treatment regimen.

Use of antibiotic treatment was recorded for both cohorts. Doxycycline 100 mg b.i.d., clindamycin 300 mg b.i.d., alone or in combination with rifampicin 300 mg b.i.d., as well as any other oral antibiotic prescribed with the intention of treating HS were gathered. Pre-surgical antibiotic treatment was considered when antibiotics were prescribed 12 weeks or less prior to surgery, while post-surgical antibiotic treatment included all those antibiotics given within the 24 weeks of follow-up after surgery.

### Inclusion criteria

1) Presence of moderate-to-severe HS in candidates for surgical excision and healing by secondary intention of axillary or inguinal-genital areas with draining fistulas/ sinus tracts/ subcutaneous tunnels and minimal or no inflammatory

activity for  $\geq 12$  weeks); 2) projected skin area for excision of  $\geq 15$  cm<sup>2</sup>; and 3) informed consent to study participation.

#### Exclusion criteria

The receipt of surgical procedures other than excision and healing by secondary intention and, in the biologic cohort, the receipt of biologic treatment for less than 16 weeks before surgery.

#### Statement of ethics

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Institutional Review Board of the hospital.

#### Main variable of interest

##### Recurrence

Recurrence was defined by the appearance of HS lesions (inflammatory nodules, abscesses or sinus tracts) on or within 1 cm of the surgical scar (16).

#### Other variables of interest

##### Surgical wound infection

Defined by the presence of purulent drainage in the wound, with or without microbiological confirmation or microorganism isolation in wound exudate or tissue samples, accompanied by pain, inflammation, erythema, and/or heat requiring topical or systemic antibiotic treatment.

##### Bleeding emergency

Defined by bleeding not resolved by continuous gentle pressure and requiring surgical exploration.

Bad odor episode

Defined by a visit to the emergency department due to bad odor, with no signs of infection, which was resolved by washing with antiseptic solution and required no topical or oral antibiotics.

Time to complete healing

Time required for the healing of the entire wound area, with no need for further medical care.

Clinical, socio-demographic, and biometric variables were recorded by clinical interview, physical examination, and cutaneous ultrasound using a 7-15 MHz linear probe in B mode (myLab7 Esaote Spa, Genoa, Italy). Hurley staging was used to assess structural damage (17) and the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) to evaluate inflammatory activity (18). Pain was evaluating using an NRS for pain, with scores ranging from 0 (no pain) to 10 (maximum pain) (19).

Sample size

A sample size of 54 subjects was calculated to detect differences equal of higher than 30% in the rate of recurrence at week 24 with an alpha error of 5% and a power of 80%.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to evaluate the characteristics of the sample, and the Kolmogorov-Smirnov test was applied to check the normality of variable distributions. Continuous variables were expressed as means (standard deviation (SD)) or medians (25th-75th percentile) and qualitative variables as absolute and relative frequency distributions (20). The chi-squared test or Fisher's exact test,

as appropriate, were used to compare nominal variables, and the Student's t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test were used to compare between nominal and continuous data. Simple linear regression was performed to compare between continuous variables. The  $\beta$  coefficient and SD were used to predict the log odds of the dependent variable. Multivariate logistic regression analyses were carried out to identify the factors associated with bleeding emergency and time to complete healing. Epidemiological and statistical criteria were used to model the selection of variables (21,22). The effect of each exploratory variable in the model and its significance were studied. Variables were kept in the model when they improved the model fit and adequacy (based on likelihood ratio criteria and significance of the variable) and excluded when they did not. The model was checked for pair-wise interaction between covariates. Potential confounding covariates were defined by a change in the significance of the parameters in the model or by a change in their value of  $\geq 30\%$ . Statistical significance was defined by a two-tailed p-value  $<.05$  (23). JMP version 14.1.0 (SAS institute, North Carolina, USA) was used for the statistical analyses.

**Annex 2. Supplementary material.****Table SI. Baseline characteristics of the sample**

	<b>Biologic cohort n=21</b>	<b>Non-biologic cohort n=38</b>	<b>p</b>
<b>Age, years</b>	40.57 (SD 15.25)	35,60 (SD 9.90)	0.13
<b>Sex, male:female ratio</b>	4:3	11:27	0.05
<b>Family history, (yes)</b>	57.14% (12/21)	52.63% (20/38)	0.79
<b>Age of onset, years</b>	22.90 (SD 11.01)	25.36 (SD 9.83)	0.38
<b>Disease duration, years</b>	17.66 (SD 11.86)	10.23 (SD 7.89)	<b>&lt;0.01*</b>
<b>BMI</b>	31.52 (SD 5.67)	30.80 (SD 6.52)	0.67
<b>Smoking, yes/no</b>	52.38% (11/21)	57.89% (22/38)	0.78
<b>IHS4</b>	10.04 (SD 4.49)	7 (SD 4.34)	<b>0.01*</b>
<b>Site of surgery</b>			1
Axilla	66.67% (14/21)	65.79% (25/38)	
Inguinal-genital	33.33% (7/21)	34.21% (13/38)	
<b>Hurley stage of surgical site</b>			<b>0.02*</b>
II	57.14% (12/21)	86.84% (33/38)	
III	42.86% (9/21)	13.16% (5/38)	
<b>Area of excised skin (cm<sup>2</sup>)</b>	25.55 (SD 10.72)	22.25 (SD 6.66)	0.14
<b>Antibiotic treatment prior to surgery</b>	9.52% (2/21)	47.37% (18/38)	<b>&lt;0.01*</b>
<b>Antibiotic treatment after surgery</b>	4.76% (1/21)	5.26% (2/38)	0.93

Data are expressed as relative (absolute) frequencies, and means (standard deviation (SD)).  
 BMI, Body Mass Index; IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System

**Table SII. Post-surgical complications and surgical recurrences**

	Univariate analysis		
	Biologic cohort n=21	Non-biologic cohort n=38	p
<b>Surgical wound infection</b>	4.76% (1/21)	0% (0/38)	0.35
<b>Bleeding emergency</b>	19.05% (4/21)	2.63% (1/38)	<b>0.04*</b>
<b>Bad odor episode</b>	9.52% (2/21)	7.89% (3/38)	1.00
<b>NRS for pain (at 7 days)</b>	3.52 (SD 1.66)	2.92 (SD 2)	0.24
<b>Time to complete healing (days)</b>	70.28 (SD 15.09)	57.68 (SD 11.15)	<b>&lt;0.01 *</b>
Bleeding emergency: multivariate analysis			
	Estimate ( $\beta$ )		p
<b>Age (Years)</b>	-0.15 (SD 0.07)		<b>0.04*</b>
<b>Sex (Male)</b>	1.61 (SD 0.87)		0.06
<b>Hurley (3-2)</b>	3.43 (SD 1.69)		<b>0.04*</b>
<b>Biologic (Yes)</b>	0.78 (SD 0.67)		0.24
<b>R<sup>2</sup>=0.44</b>			
Time to complete healing: multivariate analysis			
	Estimate ( $\beta$ )		p
<b>Biologic (Yes)</b>	6.33 (1.73)		<b>&lt;0.01*</b>
<b>Skin excised area (cm<sup>2</sup>)</b>	0.47 (0.19)		<b>0.01*</b>
<b>Disease duration (Years)</b>	0.39 (0.19)		0.05
<b>Age (Years)</b>	0.26 (0.16)		0.10
<b>R<sup>2</sup>=0.34</b>			
	Biologic cohort n=21	Non-biologic cohort n=38	p
<b>Recurrence rate at 24 weeks</b>	9.52% (2/21)	26.31% (10/38)	0.10
<b>Type of recurrence</b>			0.057
Inflammatory nodule	50% (1/2)	0% (0/10)	
Abscess	50% (1/2)	70% (7/10)	
Fistula	0% (0/2)	30% (3/10)	

Data are expressed as relative (absolute) frequencies, and means (standard deviation (SD)). Beta ( $\beta$ ) coefficient and SD are used to predict the log odds of the dependent variable. NRS Numeric rating scale; SD, standard deviation;  $\beta$ , beta; R<sup>2</sup>, R-squared.



## 5.4 Estrategia terapéutica ante una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos.

Tras realizar la revisión sistemática sobre los casos de hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos, identificamos un total de 32 casos reportados en la literatura, sin que en ninguno de los artículos se analizase de forma específica que actitud llevar a cabo con el tratamiento biológico desencadenante. A esta serie, añadimos dos casos observados en nuestra unidad y posteriormente realizamos un meta-análisis de estos casos con el objetivo de determinar que actitud terapéutica se asocia a una mejor respuesta clínica. Los resultados de dicho análisis, publicados en la revista *Dermatology*, reflejan que la mejor actitud sería la detención del biológico o el cambio de diana terapéutica, siempre y cuando fuese posible considerando la enfermedad de base por la cual se inició el tratamiento biológico.





# Dermatology

## Research Article

---

Dermatology

DOI: 10.1159/000506074

### **PARADOXICAL HIDRADENITIS SUPPURATIVA IN PATIENTS RECEIVING TNF- $\alpha$ INHIBITORS: CASE SERIES, SYSTEMATIC REVIEW AND CASE META-ANALYSIS. *Dermatology*. 2020;236(4):307-313**

doi: 10.1159/000506074.

Salvador-Rodriguez L <sup>1,3</sup>, Montero-Vílchez T<sup>1,3</sup>, Arias-Santiago S <sup>1,3</sup>, Molina-Leyva A <sup>1,2,3</sup>

1. Hidradenitis Suppurativa Clinic. *Dermatology*. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain.
2. European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF). Dessau-Roßlau, Germany.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria. Ibs Granada, Granada Spain

**Short title:** Paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitors

**Corresponding author:** Salvador Arias Santiago

Email: [salvadorarias@ugr.es](mailto:salvadorarias@ugr.es)

Tel: +34958023422

Dermatology Department.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas 2.

18014 Granada, Spain

**Key message:** Paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitors could be more frequent than expected. When it appears, stopping or switching the biological drug represents the best option for a successful outcome.

**Keywords:** Hidradenitis suppurativa; Paradoxical reactions; TNF- $\alpha$  inhibitors; therapeutic approach

## Abstract

**Background/Aims:** TNF- $\alpha$  inhibitors represent the most advanced approved therapeutic option for moderate and severe forms of hidradenitis suppurativa (HS). However, in recent years, cases of paradoxical hidradenitis suppurativa secondary to the use of these biological drugs have been described, with very few cases reported in the literature. The aims of this study are 1) to present 2 new cases of paradoxical HS. 2) To perform a systematic review of scientific evidence regarding paradoxical HS with TNF- $\alpha$  inhibitors.

**Material and methods:** Retrospective study in which we have searched all the cases of paradoxical hidradenitis suppurativa secondary to the use of TNF- $\alpha$  inhibitors published in the literature and we have included two additional cases observed in our clinical practice

**Results:** 34 patients under TNF- $\alpha$  inhibitor treatment were included (Adalimumab=21; Infliximab=9; Etanercept=4). The median delay from exposure to TNF- $\alpha$  inhibitor and the development of paradoxical HS was 12 months (range 1-72). The majority of patients were Hurley stage II (58.8%). Clinical improvement and complete remission were more frequent when the TNF- $\alpha$  inhibitor was stopped or switched to another biological agent with a different therapeutic target rather than maintenance or change to another TNF- $\alpha$  inhibitor.

**Conclusions:** Paradoxical HS is an unusual adverse effect of TNF- $\alpha$  inhibitors. When this adverse effect appears, interruption or substitution of treatment is associated with a better clinical outcome.

## Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic autoinflammatory skin disease described by Velpeau in 1839 [1] and later named by Verneuil. It is characterized by recurrent inflammatory nodules and abscesses, fistula formation, and subsequent scarring, occurring primarily in intertriginous apocrine gland-bearing areas. The lesions are associated with pain, purulent drainage, pruritus, bad smell and functional disturbance with an important impact on the quality of life [2]

Genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis of this disease. Recently it has been proposed the concept of HS as an autoinflammatory disease characterized by dysregulation of the gamma-secretase/Notch pathway [3]. Deficiency in the Notch signalling pathway results in conversion of hair follicles to keratin-enriched epidermal cysts, compromises apocrine gland homeostasis, and leads to the stimulation of toll-like receptor (TLR)-mediated innate immunity, supporting and maintaining chronic inflammation [4]. Altered TLRs signalling on macrophages produces increased amounts of TNF  $\alpha$  and IL-1  $\beta$ , leading to activation of dendritic cells (DCs) which secrete IL-23, promoting Th17 cell polarization with consequent increase in IL-17 production. This cytokine leads to a neutrophil attraction and perpetuates the upregulated innate immune autoinflammation.

It seems that the major involved cytokine in the pathogenesis of HS is TNF  $\alpha$  whose overexpression has been observed in lesional and perilesional skin of HS, together with a positive correlation with disease severity [5-7].

Currently, adalimumab is the only biologic drug with indication in its data sheet for the treatment of moderate and severe forms of hidradenitis suppurativa. On the other hand, Infliximab has also been shown to be effective in the treatment of this disease, and according to the latest guidelines [8], it should be considered as a second-line biologic treatment for moderate/severe HS (evidence level 2, grade of recommendation B). However, in recent years, cases of HS onset after

administration of TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with no previous signs of the disease have been reported.

The aims of this study are: 1) present two new cases of paradoxical hidradenitis suppurativa with TNF- $\alpha$  inhibitors for other inflammatory disease and 2) to perform a systematic review of the scientific evidence available in biomedical literature

## Patients and methods

For further details, see the supplementary material. (Fig. 1).

### Case series

<b>Patients</b> Consecutive patients with paradoxical HS referred to the HS clinic of Hospital Universitario Virgen de las Nieves	<b>AIM 1</b> Presentation of two cases of paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving anti-TNF agents.
<b>Inclusion criteria</b> Patients treated with anti-TNF agents, adalimumab, infliximab, etanercept, who developed HS after starting the biological treatment	<b>Statistical analysis</b> Descriptive statistics
<b>Variables of interest</b> Clinical and epidemiological features of HS were gathered through clinical interview and physical examination	<b>AIM 2</b> Systematic review and case meta-analysis of the scientific literature of case reports and epidemiological studies regarding paradoxical HS with anti-TNF agents
<b>Systematic review</b>	<b>Statistical analysis</b> Chi-square tests ( $\chi^2$ ) or Fisher exact test when needed were used to compare therapeutic strategies (maintain biologic/ switch or stop) and (stop/switch) regarding paradoxical HS. Significance was set for all tests at two tails, $p < 0.05$
<b>Search criteria</b> 1) articles published in scientific journals included in Medline or Embase databases 2) articles written in English, Spanish, French or German  All types of epidemiological studies were included, narrative reviews were excluded.	<b>Limitations</b> Limited number of patients Retrospective study Lack of follow up in some cases Probably underreported cases
<b>Search algorithm</b> ( <i>PARADOXICAL OR DRUG INDUCED</i> ) AND ( <i>HIDRADENITIS SUPPURATIVA OR ACNE INVERSA</i> ) AND ( <i>ADALIMUMAB OR INFlixIMAB OR ETANERCEPT OR GOLIMUMAB OR CERTOLIZUMAB-PEGOL OR BIOLOGIC AGENTS</i> )	

**Fig. 1.** Flowchart of Patients and Methods.

## Results

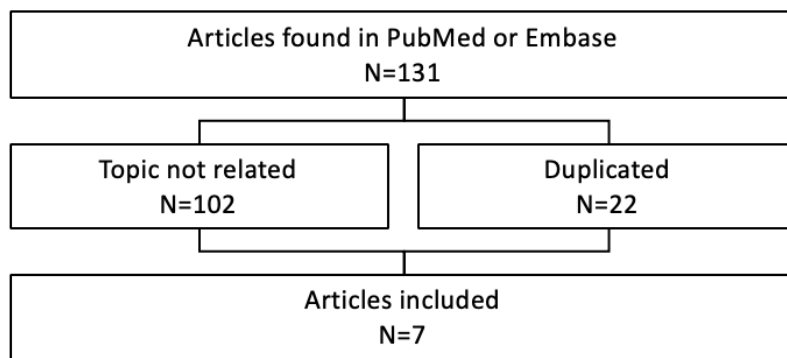
### *Case series*

The first case corresponds to a 55-year-old woman, smoker, with no medical history of interest or family history of hidradenitis suppurativa. She was being followed in our dermatological outpatient clinic for a palmo-plantar pustular psoriasis, which caused a significant impact on her quality of life. After trying several lines of treatment (topical corticosteroids, methotrexate and acitretin), given the poor response to them, treatment with etanercept was started. Four weeks later, the patient presented an outbreak of painful skin lesions located in armpits and inguinal region compatible with hidradenitis suppurativa Hurley I. Because of this paradoxical effect, treatment with TNF- $\alpha$  inhibitor was discontinued and replaced by ustekinumab; achieving the resolution of hidradenitis suppurativa and an adequate control of her palmo-plantar psoriasis. The patient has not presented new lesions of hidradenitis suppurativa in the subsequent follow-up.

The second case corresponds to a 53-year-old male, smoker, without family history of hidradenitis suppurativa and with personal history of Crohn's disease of bad control. He had required several treatments for his inflammatory bowel disease without success, so in 2016 he started treatment with adalimumab. Six months after starting the biological treatment, he developed inflammatory nodules, abscesses and one fistulous tract in the inguinal region and buttocks that were compatible with hidradenitis suppurativa Hurley II. At first, doxycycline and colchicine were prescribed, without any improvement of the cutaneous lesions. Subsequently, in December of 2017, due to poor control of Crohn's disease, treatment with adalimumab was replaced by ustekinumab, having achieved a partial improvement of the cutaneous process and an adequate control of the inflammatory bowel disease.

### **Systematic review and case-meta-analysis**

The results of the bibliographic search are shown in figure 2. There is a total amount of 32 cases of paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitors, 34 with the addition of our two cases, whose characteristics are detailed in Table 1. Only cases of new diagnosis after the introduction of the biological drug were included.



**Figure 2.** Results of bibliographic search in Pubmed and Embase

#### Clinical and demographic features

Regarding the distribution by sex, 28 patients were females and 6 males, a little higher than the incidence of classic HS which rate is around 3/1. 58.8% were smokers, 50% had a body mass index 25 or higher, and 35.3% had a body mass index 30 or higher. Two patients had a family history of HS, and six patients had one or more additional symptoms of the follicular occlusion tetrad: pilonidal sinus (n=3), severe acne (n=4) and dissecting cellulitis (n=1). Mean age at HS onset was 36.1 (range 17-57, median 34) years. The distribution according to Hurley severity stages was I=38.2% (13/34); II=58.8% (20/34); and III=2.9% (1/34).

#### Prior inflammatory disease

Crohn's disease (n=18) was the most common underlying inflammatory disease for which TNF- $\alpha$  inhibitor was started, followed by inflammatory rheumatisms (rheumatoid arthritis, n=5; ankylosing spondylitis, n=5; synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome, n=1; chronic juvenile



arthritis, n=1; psoriatic arthritis, n=1) and Psoriasis (n=3). Adalimumab (n=21) was the most commonly involved TNF- $\alpha$  inhibitor in the onset of paradoxical hidradenitis suppurativa, followed by infliximab (n=9) and etanercept (n=4). The median delay from exposure to TNF- $\alpha$  inhibitor and the development of paradoxical HS was 12 months (range 1-72 months). 70.5% of patients received specific treatment for HS, consisting of antibiotherapy, corticosteroid therapy, surgery or combinations of them.

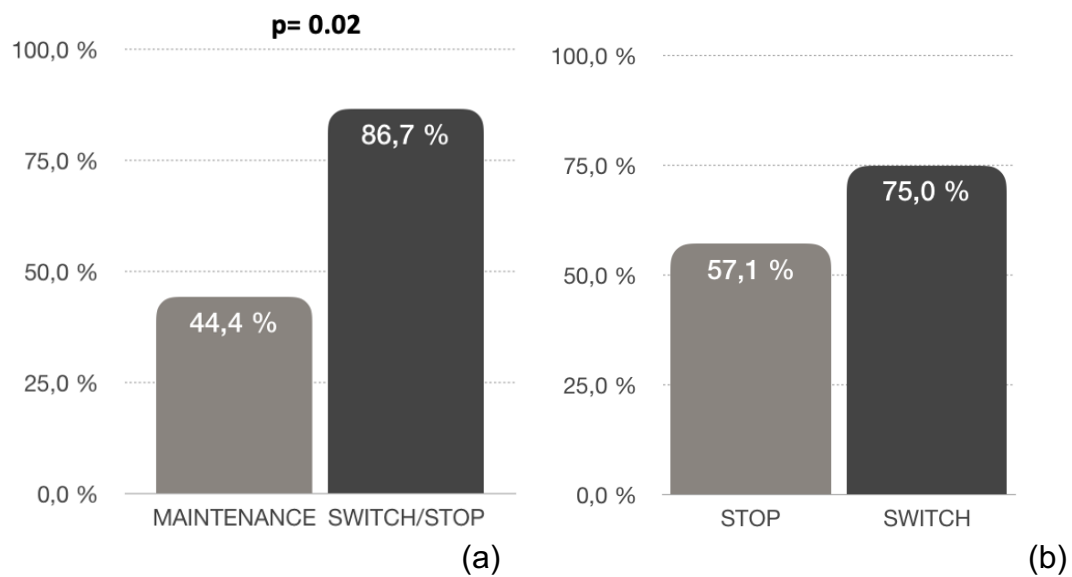
Sixteen patients developed additional paradoxical inflammatory diseases being psoriatic eruptions the most common (n=13) followed by Crohn's disease (n=4).

### Therapeutic approach

The involved TNF- $\alpha$  inhibitor was maintained in 18 of 34 patients, obtaining partial responses in 6 of them (33.3%) and complete remission in 2 (11.1%). On the remaining 16 patients the biological agent was stopped or switched; in 7 of them the biological agent was suspended, achieving improvement in 85.7% (6/7) with complete remission in 57.1% (4/7). In the other 9 patients, the TNF- $\alpha$  inhibitor was switched to another biological agent; in 7 of them to a molecule with a different therapeutic target (mostly ustekinumab), reaching all of them clinical improvement (except one of the cases where evolution is still pending) and 83.3% (5/6) complete remission. In the other two cases, it was switched to another TNF- $\alpha$  inhibitor, achieving improvement in only one of them, with the other case remaining stable.

Adalimumab was reintroduced in three patients with controlled disease, leading to HS-relapse in all of them

Outcomes of therapeutic approach were meta-analyzed. Stopping or switching the TNF- $\alpha$  inhibitor improved the disease (partial or complete response) in 86.6% (13/15) patients compared to 44.4% (8/18) of patients who maintained the treatment, p=0.02. Among patients that switched or stopped the TNF- $\alpha$  inhibitor, those who switched treatment presented higher proportion of complete response compared to those who stopped 75% (6/8) vs 57.1% (4/7), this difference was not statistically significant. Figure 3



**Figure 3.** Improvement rates between different strategies.

(a) Overall improvement, including partial and complete response, between TNF-inhibitor maintenance and switch or stop the drug.

(b) Complete response: cases of paradoxical HS that were completely solved without requiring further therapeutic measures. The switching strategy is related to better outcomes.

5. Resultados

**Table 1. Clinical characteristics of patients and HS-outcomes according to different strategies.**

<i>Case (Ref)</i>	<i>Sex/ Age</i>	<i>Inflammatory disorder</i>	<i>HS risk factors</i>	<i>BA (duration, months)</i>	<i>Hurley stage</i>	<i>Other inflammatory disorder</i>	<i>Treatment</i>	<i>Therapeutic approach with the BA</i>	<i>HS outcome</i>	<i>New BA/ HS outcome</i>
<b>1</b> <sup>(16)</sup>	M/43	RA	Smoker, Obese	ADA (2)	H1		Surgery, ATB	Switch to Abatacept	CR	RTX, IFX/CR; ADA/ relapse
<b>2</b> <sup>(16)</sup>	F/35	RA	Smoker, Diabetes	IFX (9)	H2		Surgery, ATB	Maintained	Worsening	Abatacept/SD; TCZ/ Worsening
<b>3</b> <sup>(16)</sup>	F/54	RA	FHS, Smoker, Obese, Severe acne	ETN (2)	H1	Psoriasis	ATB	Maintained	Worsening	RTX/SD; IFX/CR
<b>4</b> <sup>(16)</sup>	F/27	RA	Overweight, Pilonidal sinus	IFX (11)	H1	Psoriasis		Maintained	Worsening	
<b>5</b> <sup>(16-17)</sup>	F/17	CJA		ADA (48)	H2	Psoriasis	ATB	Switch to ETN	CR	
<b>6</b> <sup>(16)</sup>	M/33	AS	Smoker, Pilonidal sinus, Obese	ADA (24)	H2	Psoriasis		Stop	PR	ETN/PR
<b>7</b> <sup>(16)</sup>	M/20	AS	Severe acne, Dissecting cellulitis, Overweight	ETN (10)	H2	CD	ATB, Retinoid, CS	Maintained	SD	ADA/ Worsening; IFX/PR
<b>8</b> <sup>(16;17;20)</sup>	F/21	AS		ADA (18)	H2	Psoriasis, CD,		Switch to Ustekinumab	CR	ADA/Relapse
<b>9</b> <sup>(16)</sup>	F/24	AS	Smoker	ADA (57)	H2	CD, Erythema elevatum diutinum	Surgery, ATB	Maintained	PR	
<b>10</b> <sup>(16)</sup>	F/46	AS	Smoker, Obese	ADA (18)	H2			Maintained	Worsening	
<b>11</b> <sup>(16)</sup>	F/28	Psoriatic arthritis	Smoker, Overweight	ADA (28)	H1	CD	Surgery, ATB	Maintained	SD	IFX/PR
<b>12</b> <sup>(16)</sup>	F/55	SAPHO	Smoker, Obese	ETN (12)	H1		Surgery	Stop	CR	
<b>13</b> <sup>(16)</sup>	F/35	CD	Smoker, Overweight	ADA (6)	H1		ATB	Stop	PR	

Table 1. (Cont.).

<i>Case (Ref)</i>	<i>Sex/ Age</i>	<i>Inflammatory disorder</i>	<i>HS risk factors</i>	<i>BA (duration, months)</i>	<i>Hurley stage</i>	<i>Other inflammatory disorder</i>	<i>Treatment</i>	<i>Therapeutic approach with the BA</i>	<i>HS outcome</i>	<i>New BA/ HS outcome</i>
14 <sup>(16)</sup>	F/28	CD	Obese	ADA (10)	H1	Psoriasis	ATB	Maintained	PR	ADA/Relapse
15 <sup>(16)</sup>	F/51	CD	Smoker, Diabetes, Obese	ADA (12)	H3	Psoriasis	Surgery, ATB, Colchicine	Stop	SD	
16 <sup>(16)</sup>	F/29	CD	Smoker	IFX (72)	H2	Psoriasis	Surgery, ATB	Switch to ADA	SD	
17 <sup>(16)</sup>	F/23	CD	Smoker	ADA (1)	H2		Surgery, ATB	Maintained	PR	
18 <sup>(16)</sup>	F/28	CD	FHS	ADA (3)	H2		Surgery, ATB	Maintained	PR	
19 <sup>(16)</sup>	F/22	CD		IFX (5)	H1	Psoriasis	Surgery	Maintained	Worsening	Ustekinumab/Not available
20 <sup>(16)</sup>	M/26	CD		IFX (42)	H2	Psoriasis	ATB	Stop	CR	
21 <sup>(16)</sup>	F/50	CD		IFX (48)	H1		ATB	Maintained	SD	
22 <sup>(17)</sup>	F/29	CD	Smoker, Obese	ADA (7)	H2	Psoriasis	Surgery, ATB, CS	Maintained	PR	
23 <sup>(19)</sup>	F/57	CD	Smoker	ADA (12)	H2	Psoriasis	ATB, CS	Switch to AZA	CR	
24 <sup>(19)</sup>	M/24	CD		ADA (9)	H2		Surgery, ATB	Maintained	Worsening	
25 <sup>(18)</sup>	F/40	CD		ADA (21)	H2	Psoriasis	ATB	Stop	CR	
26 <sup>(16)</sup>	F/49	Psoriasis	Obese	ADA (54)	H1		Surgery, ATB	Maintained	CR	
27 <sup>(17)</sup>	F/51	Psoriasis	Smoker, Obese	ADA (12)	H2		Surgery, ATB	Maintained	CR	
28 <sup>(21)</sup>	F/42	CD	Smoker, Obese	IFX (60)	H1			Switch to Ustekinumab	CR	
29 <sup>(21)</sup>	F/19	CD		IFX (24)	H2			Stop	CR	

5. Resultados

Table 1. (Cont.).

<b>Case / (Ref)</b>	<b>Sex/ Age</b>	<b>Inflammatory disorder</b>	<b>HS risk factors</b>	<b>BA (duration, months)</b>	<b>Hurley stage</b>	<b>Other inflammatory disorder</b>	<b>Treatment</b>	<b>Therapeutic approach with the BA</b>	<b>HS outcome</b>	<b>New BA/ HS outcome</b>
<b>30</b> <sup>(21)</sup>	F/22	CD	Smoker, Pilonidal sinus, Overweight, Severe acne	IFX (12)	H2			Maintained	SD	
<b>31</b> <sup>(21)</sup>	F/40	CD	Smoker, Severe acne	ADA (72)	H2			Switch to Ustekinumab	ND	
<b>32</b> <sup>(21)</sup>	F/51	RA	Diabetes	ADA (69)	H1			Maintained	PR	
<b>33</b>	F/55	Psoriasis	Smoker	ETN (1)	H1			Switch to Ustekinumab	CR	
<b>34</b>	M/53	CD	Smoker, Obese	ADA (6)	H2		ATB, Colchicine	Switch to Ustekinumab	PR	

*ADA*, Adalimumab; *AS*, ankylosing spondylitis; *ATB*, antibiotherapy; *AZA*, azathioprine; *BA*, biologic agent; *CD*, Crohn disease; *CJA*, chronic juvenile arthritis; *CR*, complete remission; *CS*, corticosteroid therapy; *ETN*, etanercept; *F*, female; *FHS*, familial history of hidradenitis suppurativa; *H*, Hurley stage; *HS*, hidradenitis suppurativa; *IFX*, infliximab; *LEF*, leflunomide; *M*, male; *MTX*, methotrexate; *ND*, no data; *PR*, partial remission; *RA*, rheumatoid arthritis; *Ref*: Reference in which this patient is described; *RTX*, rituximab; *SD*, stable disease; *TCZ*, tocilizumab.

## Discussion

Paradoxical reactions during treatment with a biologic agent can be defined as the appearance or exacerbation of a pathological condition that usually responds to this class of drug while treating a patient for another condition [9]. Cases of paradoxical skin reactions, especially psoriasis, secondary to the use of TNF- $\alpha$  inhibitors have already been reported, as well as other immune-mediated inflammatory diseases [10-13]. However, there are very few publications about paradoxical HS after administration of TNF- $\alpha$  inhibitors for chronic inflammatory diseases. We have performed a systematic review of the published articles about this condition [14-21] and we present two new cases, for a total amount of 34 cases, which suggest that this disorder may be underreported.

The pathophysiologic mechanism whereby TNF- $\alpha$  inhibitors may trigger the development of HS is unknown. It seems that, in predisposed individuals, the introduction of the TNF- $\alpha$  inhibitor would produce a modulation in different aspects of the innate immune system, specifically, Toll-like receptor (TLR) activity and intracellular pathways downstream of TLR, which would cause the activation of alternative pathways, resulting in an alteration of the cytokine balance with an increase in the production of proinflammatory cytokines, among others, IL-1  $\beta$  [22].

To explain this paradoxical effect, some authors use the term Hormesis [23]. This term was initially described in toxicology and refers to a biphasic dose-response curve, with beneficial or stimulatory effects at low doses and adverse or inhibitory effects at high doses. For example, noradrenaline at low doses produces an increase in heart rate, and at high doses produces cardiac arrest. Therefore, in genetically predisposed individuals, the introduction of TNF- $\alpha$  inhibitors at habitual doses would produce the completely opposite effect to the expected one, causing the appearance or exacerbation of HS. However, this term alone is not enough to explain this paradoxical effect, since its appearance does not follow a dose-dependent relationship and since its genesis is immune-mediated.

Adalimumab was the most commonly involved TNF- $\alpha$  inhibitor in the onset of paradoxical HS. However, since our study is a case series and not a prevalence study, we cannot determine the individual risk of each TNF- $\alpha$  inhibitor to cause

paradoxical HS. As adalimumab is the most commonly used drug for HS and its market share is the largest, hence the paradoxical reactions after adalimumab are reported most frequently, without implying that it has a higher individual risk of developing paradoxical HS.

Whether to continue the involved TNF- $\alpha$  inhibitor at HS onset is a challenging issue. It has been proposed a management algorithm for this paradoxical effect [16], in which it is considered that in mild forms of HS the TNF- $\alpha$  inhibitor could be continued, and only in case of progressive worsening, suspension or switch would be evaluated. In more severe forms, the suspension or change of the TNF- $\alpha$  inhibitor would be evaluated at the beginning; the TNF- $\alpha$  inhibitor would only be maintained in those cases in which it is essential and the change is not feasible. In all cases, specific treatment for HS must be added.

In light of the results of our analysis, maintenance does not seem appropriate as it is associated with worse improvement rate. On the other hand, when we evaluate the suspension or the replacement to another molecule, the biological-switch strategy would be the best option as it is associated with better effectiveness, always considering the individual circumstances of each case.

Our study has important limitations. On the one hand, the limited number of patients, and on the other, its retrospective nature with the lack of follow-up of some patients. Furthermore, some studies have shown an association between HS and Crohn's disease (CD) [24], as well as with other immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis [25]. It has been hypothesized that IMIDs share common genetic origins that may increase patients' susceptibility to development of multiple, apparently unrelated IMIDs. This could be the reason why sixteen patients in our review also developed other paradoxical reactions such as psoriasis, in addition to hidradenitis suppurativa, when the TNF- $\alpha$  inhibitor was introduced. Larger studies to assess drug relationships would be required, and in all cases it should be necessary to reintroduce the TNF- $\alpha$  inhibitor in order to explore if a new relapse occurs. Finally, mild or spontaneously regressing cases of paradoxical HS may have been underreported, which also limits the results of our review.

In conclusion, paradoxical HS may be a more frequent effect than expected, and should be taken into account. Regarding the therapeutic approach, the suspension of the TNF- $\alpha$  inhibitor or the switch to another therapeutic target seems the best option since it is associated with higher rates of clinical improvement. This decision should not be delayed in situations of HS progression, as it could be potentially aggressive in some cases

### **Statement of Ethics**

The study was approved by the Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Ethics

Committee and is in accordance with the World Health Organization Declaration of

Helsinki. Patients gave their informed consent to participate in the study.

### **Disclosure statement**

The authors have no conflicts of interest to declare

### **Funding sources**

The authors have no funding sources to declare

### **Author contributions**

*Study concept and design:* AML, LSR. *Acquisition, analysis, and interpretation of data:* LSR, TMV, SAS, AML. *Drafting of the manuscript:* LSR, TMV. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* LSR, SAS, AML.

*Statistical analysis:* AML. *Study supervision:* SAS, AML



## References

1. Velpeau A, Bechet Jeune Z, editor. Dictionnaire de Médecine, on Repertoire Générale Des Sciences Medicals Sous le Rapport Theorique et Pratique, Paris. 1839;2:1839–91.
2. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158–64.
3. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013;22:172–177
4. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10: 105–115.
5. Mozeika E, Pilmane M, Nürnberg BM, Jemec GB. Tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-2 are expressed strongly in hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:301–304.
6. Van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1292-8.
7. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol*. 2009 Nov;89(6):601-3.
8. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):19-31.
9. Puig L, Gulliver W (eds): Adverse Reactions to Biologics. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2018, vol 53, pp 49-63 (DOI: 10.1159/000479475)

10. Garcovich S, De Simone C, Genovese G, Berti E, Cugno M, Marzano AV. Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 26;10:282.
11. Iriarte A, Zaera C, Bachiller-Corral J, López-Sanromán A. Inflammatory bowel disease as a paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;40(2):117-121.
12. Famenini S, Wu JJ. Infliximab-induced psoriasis in treatment of Crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):939-43.
13. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6.
14. Pellegrino M, Taddeucci P, Peccianti C, Mei S, Fioravanti A, Fimiani M. Etanercept induced hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(6):503-504.
15. Savasan S, El-Baba M. First episode of axillary acne inversa in a teenager on infliximab therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):e2-e3
16. Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bottaro M, Cohen JD *et al*. Hidradenitis suppurativa: an unrecognized paradoxical effect of biologic agents used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2016 Jun;74(6):1153-9
17. Delobeau M, Abdou A, Puzenat E, Deveza E, Biver-Dalle C, van de Laak A, *et al*. Observational case series on adalimumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*, 2016;27(3):251-3.
18. Martina E, Campanati A, Giuliadori K, Offidani A. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease during adalimumab therapy: a paradox?. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017 Mar;26(1):21-23
19. Harvin G, Kasarala G. Two Cases of Paradoxical Hidradenitis Suppurativa while on Adalimumab. *Case Rep Gastroenterol*. 2016 May 19;10(1):88-94
20. Toussirot É, Charollais R, Aubin F. Multiple paradoxical adverse events in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab. *Eur J Dermatol*. 2016 Aug 1;26(4):406-8

21. Neves JM, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Paradoxical hidradenitis suppurativa to biologic agents: a case series and literature review. *Int J Dermatol*. 2019 Jul 9.
22. Frew JW, Vekic DA, Woods JA, Cains GD. Drug-associated hidradenitis suppurativa: A systematic review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):217-219
23. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and Bidirectional Drug Effects. *Drug Saf* 2012; 35 (3): 173-189
24. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 10. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0891. [Epub ahead of print]
25. Aletaha D, Epstein AJ, Skup M, Zueger P, Garg V, Panaccione R. Risk of Developing Additional Immune-Mediated Manifestations: A Retrospective Matched Cohort Study. *Adv Ther*. 2019 Jul;36(7):1672-1683.

## **Supplementary material**

### ***Patients and methods***

#### **Design**

1) Presentation of two cases of paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitors. 2) Systematic review and case meta-analysis of the scientific literature of case reports and epidemiological studies regarding paradoxical HS with TNF- $\alpha$  inhibitors

#### **Case series**

##### Patients

The patients included in the case series study are all consecutive patients with paradoxical HS referred to the HS clinic of Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

##### Inclusion criteria

Definition of paradoxical HS: patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors, adalimumab, infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab-pegol who developed HS after starting the biological treatment

##### Exclusion criteria

Patients who developed paradoxical hidradenitis suppurativa under any biologic drug different from TNF-inhibitors

##### Variables of interest

Clinical and epidemiological features of HS were gathered through clinical interview and physical examination

#### **Systematic review**

##### Search criteria

1) articles published in scientific journals included in Medline or Embase databases, 2) articles written in English, Spanish, French or German, All types of epidemiological studies regarding paradoxical hidradenitis suppurativa were included, narrative reviews were excluded. Bibliographic search was performed the **7 th of January 2020** using Pubmed and Embase databases.

### Search algorithm

(PARADOXICAL OR DRUG INDUCED) AND (HIDRADENITIS SUPPURATIVA OR ACNE INVERSA) AND (ADALIMUMAB OR INFLIXIMAB OR ETANERCEPT OR GOLIMUMAB OR CERTOLIZUMAB-PEGOL OR BIOLOGIC AGENTS).

### Data analysis

Two independent reviewers examined the title and abstract of the articles obtained in the first search to recognize relevant studies. Full texts of all studies meeting the inclusion criteria were reviewed, and their bibliographic references were checked for additional sources. The articles upon whose relevance both reviewers agreed were included in the analysis. In the case of disagreement, a third reviewer analysed the article.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were used to present characteristics of the sample. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of the variables. Continuous data (delay from TNF- $\alpha$  inhibitor exposure) is expressed as the median and range. The absolute and relative frequency distributions were estimated for qualitative variables. Chi-square tests ( $\chi^2$ ) or Fisher exact test when needed were used to compare therapeutic strategies (maintain biologic/switch or stop) and (stop/switch) regarding paradoxical HS. Significance was set for all tests at two tails,  $p < .05$ . Statistical Analyses were performed using JMP version 9.0.1 (SAS institute, North Carolina, USA).

## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1 TEMA DE INVESTIGACIÓN

En la presente tesis hemos identificado una serie de beneficios potenciales en el manejo terapéutico de los pacientes con hidradenitis supurativa, siendo esta una enfermedad compleja y no exenta de obstáculos en su abordaje clínico.

En relación al empleo de la ecografía cutánea en el tratamiento médico intralesional de la HS, observamos que se trata de un procedimiento efectivo en el manejo de las lesiones y el control de la enfermedad. El uso de esta técnica de imagen nos permite identificar y definir mejor las lesiones inflamatorias antes de su infiltración y decidir de forma más adecuada la zona y el procedimiento a llevar a cabo para la administración del tratamiento. Además, hemos identificado una serie de factores predictores de respuesta terapéutica en función del tipo de lesión infiltrada y de las características basales de la enfermedad del paciente.

En referencia al empleo de la ecografía cutánea para la planificación quirúrgica de la HS, debido a que esta enfermedad tiene el potencial de generar lesiones en profundidad que comprometan a la hipodermis y al tejido celular subcutáneo, existe el riesgo de identificar erróneamente los límites quirúrgicos por medio de la inspección clínica, lo cual se va a asociar inevitablemente a cirugías insuficientes y a mayores tasas de recidiva. Así, evidenciamos que por medio de la delimitación ecográfica prequirúrgica minimizamos este riesgo y realizamos extirpaciones de mayor tamaño con menores tasas de recaída posterior.

Con respecto al uso combinado de tratamiento biológico y cirugía, los resultados de nuestro estudio muestran que se trata de una estrategia efectiva y segura, sin aumento en las complicaciones postquirúrgicas, no siendo preciso realizar modificaciones ni interrupciones en la posología habitual del tratamiento biológico antes ni después de la cirugía.

Finalmente, tras realizar una revisión sistemática de los casos de hidradenitis paradójica inducidos por fármacos inmunomoduladores sistémicos, podemos concluir que se trata de una entidad probablemente infradiagnosticada en la que la modificación del agente biológico desencadenante constituye la mejor estrategia para su control, bien sea suspendiéndolo o bien sea cambiándolo por otra diana terapéutica. En esta decisión influirán en gran medida la enfermedad de base por la cual se inició el tratamiento biológico y las alternativas terapéuticas disponibles.



## 6.2 METODOLOGÍA

### 6.2.1 Estudio 1

Para evaluar la efectividad de las infiltraciones ecoguiadas de corticoides, decidimos realizar un estudio de cohortes prospectivo observacional, para evitar los posibles sesgos y pérdida de información que se podrían haber derivado del análisis retrospectivo de pacientes ya sometidos a esta técnica en nuestra unidad antes de iniciar el estudio. Sin embargo, la inclusión de pacientes en cada uno de los grupos se llevó a cabo de manera consecutiva en función de si presentaban lesiones candidatas para recibir el tratamiento y de si aceptaban o no la realización del mismo. De ahí que las características basales de las dos cohortes no fuesen homogéneas, presentando la cohorte no expuesta una mayor gravedad con niveles superiores de inflamación basal IHS4 y un mayor empleo de tratamiento sistémico concomitante. Este hecho se debe a que los pacientes más graves por lo general no obtienen un importante beneficio con los tratamientos dirigidos contra una o pocas lesiones, como las infiltraciones intralesionales de corticoides, sino que requieren tratamiento sistémico. No obstante, estas diferencias no actuaron a favor de la cohorte expuesta para obtener diferencias más significativas desde el punto de vista estadístico, pues tanto el empleo de tratamiento sistémico concomitante como los niveles mayores de gravedad antes de la intervención podrían influir en sobreestimar el efecto del procedimiento de estudio, pero como hemos mencionado, este hecho era mayor en el grupo comparador no expuesto. Otra limitación del estudio es que el grupo comparador fueron lesiones no infiltradas, y no lesiones infiltradas sin empleo de ecografía concomitante.

### 6.2.2 Estudio 2

Desde que se incorporó la ecografía cutánea en nuestra unidad en Marzo de 2018, todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente son sometidos previamente a una delimitación ecográfica. Por este motivo se diseñó un estudio de cohortes asincrónico, siendo la cohorte no expuesta los pacientes intervenidos antes de esa fecha. Debido al carácter observacional de nuestro estudio y a la inclusión de pacientes de manera consecutiva, nuevamente las

características de las muestras no fueron homogéneas en ciertos parámetros. Sin embargo, sólo presentaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes y en la edad de debut de la enfermedad, mientras que parámetros como la gravedad de la enfermedad, la presencia de tratamiento biológico concomitante, o la superficie estimada de extirpación tras la delimitación clínica no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, de ahí que no considerásemos relevante esta desigualdad entre ambas cohortes. Dado que los pacientes intervenidos previa delimitación ecográfica son más recientes respecto a los intervenidos con delimitación clínica asilada, una consideración importante a tener en cuenta es que el cirujano encargado de realizar las intervenciones podría haber ganado mayor experiencia tanto en la delimitación como en la intervención a lo largo del tiempo. Otras limitaciones a considerar son el tamaño reducido de la muestra, la realización de un único tipo de intervención quirúrgica en todos los pacientes, que aunque es la que mejores resultados ha obtenido en diferentes series en términos de recurrencias, morbilidad y grado de satisfacción de los pacientes, limita la generalización de los resultados a otros procedimientos quirúrgicos diferentes; y el tiempo de seguimiento de 24 semanas tras la cirugía. No obstante, puesto que la mediana de tiempo hasta que aparecen las recurrencias según estudios previos es de 6 meses (Bieniek, Matusiak, Okulewicz-Gojlik, & Szepietowski, 2010), y dado que nuestro objetivo era comparar las recurrencias entre la delimitación prequirúrgica con ecografía o no y no estimar la incidencia de estas recurrencias, consideramos que es un periodo de seguimiento adecuado para alcanzar los objetivos del estudio. Por último, no podemos obviar los posibles sesgos derivados del análisis retrospectivo de la información de la cohorte no expuesta, al ser pacientes ya tratados antes de iniciarse el estudio.

### 6.2.3 Estudio 3

Debido a la ausencia de estudios previos similares, decidimos elegir el diseño más factible para la consecución de nuestros objetivos, el estudio de cohortes prospectivo. La inclusión de pacientes en ambos grupos se realizó de manera consecutiva a medida que los pacientes cumplían el criterio de inclusión “necesidad de tratamiento quirúrgico para una fístula sin actividad inflamatoria

en las últimas 12 semanas” y la incorporación a una u otra cohorte se determinó en función de si se encontraban bajo tratamiento biológico previo o no. Dado que las muestras no estaban apareadas, ambos grupos presentaban características no homogéneas, como por ejemplo la gravedad de la enfermedad en términos de IHS4 (lo cual es lógico ya que los pacientes que están en tratamiento biológico son los que presentan formas más graves de la enfermedad). Sin embargo, dado que el propósito principal de nuestro estudio era evaluar la seguridad del manejo combinado y la efectividad en términos de recurrencias, esta mayor gravedad no actuaba a favor de nuestro objetivo, ya que las enfermedades más graves son las que tienen mayor probabilidad de recurrir y generar nuevas lesiones inflamatorias. A pesar de ello se observó una mejoría en términos de recurrencias y una menor gravedad de las mismas en el grupo de tratamiento biológico. Por otro lado, también debemos considerar que la muestra del estudio fue reducida.

### 6.2.4 Estudio 4

Dado que existe escasa literatura disponible en relación a la hidradenitis paradójica, los parámetros de nuestro algoritmo de búsqueda han sido amplios, con el fin de identificar todos los estudios realizados. Los resultados de nuestra revisión sistemática se ven limitados: 1) por no haber contactado con los autores de los estudios, 2) por la baja calidad de los trabajos publicados, algunos de ellos con información limitada respecto a los resultados del manejo terapéutico llevado a cabo. Además, puesto que también realizamos un meta-análisis de casos para evaluar las alternativas terapéuticas, una limitación del mismo es el reducido número de pacientes que se incluyó, además de existir pérdidas en el seguimiento de algunos de ellos. Por otro lado, los casos de HS paradójica leves o con regresión espontánea podrían no haber sido publicados, lo cual limita los resultados de nuestra revisión y al mismo tiempo podría alterar el análisis de las actitudes terapéuticas a llevar a cabo en la medida en que esos posibles casos infra-notificados fuesen pacientes que mantuviesen el tratamiento anti-TNF. Por último, varios estudios han mostrado asociación entre la HS y otras enfermedades inmunomediadas con la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante, de tal manera que algunos casos de HS

podrían tratarse de enfermedades asociadas y no de una reacción paradójica tras la introducción del biológico.

## 6.3 RESULTADOS

### 6.3.1 Utilidad de la ecografía cutánea en el tratamiento médico intralesional de pacientes con HS.

La administración de corticoides intralesionales en el tratamiento de lesiones inflamatorias de pacientes con HS constituye un procedimiento frecuentemente empleado en la práctica clínica habitual. En 2016, Riis y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de 36 pacientes a los cuales administraron corticoides intralesionales en nódulos inflamatorios y abscesos para posteriormente realizar un seguimiento durante 2 semanas (Riis et al., 2016). Los autores concluyeron que esta modalidad de tratamiento obtenía buenas respuestas en el control precoz de la inflamación y del dolor asociado a las lesiones y por ello promovieron su empleo fundamentalmente para el control sintomático de lesiones agudas que generasen notables molestias en el paciente. Esta misma recomendación fue recogida posteriormente en las guías europeas de manejo clínico de la hidradenitis supurativa (Zouboulis et al., 2019). No obstante, estos datos contrastan de manera sustancial con los resultados de un ensayo clínico publicado recientemente, en el cual se analizaba la eficacia de las infiltraciones de corticoides en nódulos inflamatorios y abscesos a dos dosis diferentes en comparación con placebo (Fajgenbaum, Crouse, Dong, Zeng, & Sayed, 2020). Estos autores no encontraron diferencias respecto a placebo ni en el control sintomático ni en el número de días hasta la curación de las lesiones.

Sin embargo, a diferencia de estos resultados, nuestro estudio si muestra que las infiltraciones de corticoides de alta potencia en lesiones inflamatorias de HS es una técnica efectiva no sólo en el control precoz de las lesiones agudas sino también en la curación de las mismas a largo plazo. Nuestros datos asimismo están en consonancia con otras publicaciones recientes en la que se consiguen tasas de respuesta parecidas tras las infiltraciones. Ejemplos de estos resultados son los proporcionados por Álvarez y colaboradores en 2020, los cuales realizaron infiltraciones de corticoides en fistulas drenantes alcanzando la resolución en el 43% de los casos, similar a lo obtenido en nuestro estudio (Álvarez, García-Martínez, Poveda, & Pascual, 2020); o los facilitados por García-Martínez y colaboradores, que probaron esta técnica en nódulos

inflamatorios, abscesos y fístulas, obteniendo nuevamente respuestas terapéuticas muy similares a las de nuestra serie (García-Martínez et al., 2019). La principal diferencia que encontramos entre estos dos trabajos y nuestro estudio en comparación con el mencionado ensayo clínico y la publicación de Riis y colaboradores es el empleo de la ecografía cutánea. Como hemos remarcado a lo largo de la presente tesis, la ecografía tiene un papel destacado y definido en la correcta caracterización de las lesiones de HS y por tanto en la estadificación de la enfermedad. Dado que las lesiones presentan un componente inflamatorio y estructural diferente en función del tipo de lesión (nódulos inflamatorios, abscesos o fístulas), la correcta identificación de las mismas al realizar las infiltraciones es indispensable, pues ello condicionará el procedimiento para infiltrar la lesión, la localización donde debemos administrar la medicación, y probablemente la dosis a administrar, evitando dosis insuficientes en lesiones de tamaño considerable que no lo sugiriesen clínicamente. De ahí el valor tan notable de la ecografía a la hora de administrar este tratamiento médico intralesional. Tanto Álvarez y colaboradores como García-Martínez y colaboradores emplearon la ecografía cutánea previo a las infiltraciones y durante el seguimiento tras el tratamiento, y sólo los segundos autores usaron la técnica de imagen durante la infiltración, empleándola únicamente en las lesiones más complejas. En nuestro estudio, por el contrario, hemos empleado la ecografía en todas las lesiones durante el proceso de infiltración. Por este motivo consideramos que hemos obtenido unas respuestas globales en consonancia con sus datos pero algo superiores, debido al valor añadido que puede aportar la ecografía cutánea durante la infiltración.

Por otro lado, además del mencionado valor añadido de la ecografía durante la infiltración, nuestro estudio también ha identificado una serie de factores predictores de respuesta a estas infiltraciones en función del tipo de lesión y de las características de la enfermedad, algo que previamente no había sido publicado en la literatura científica.

Respecto a los abscesos, los factores predictores de respuesta son: 1) un menor estadio Hurley, posiblemente porque aquellos que aparecen en estadios de Hurley más avanzados suelen ser recurrentes y se originan en zonas donde previamente se han desarrollado estructuras cicatriciales, dificultando todo ello

la posibilidad de obtener una respuesta completa; 2) un menor IHS4 basal, ya que esto supone un menor grado de inflamación sistémica y, por ende, menor gravedad; y 3) la presencia de tratamiento concomitante, posiblemente por un efecto sinérgico entre los corticoides infiltrados y el efecto antiinflamatorio del tratamiento sistémico. Por su parte, los factores predictores de respuesta en el caso de las fístulas son 1) un menor estadio Hurley, posiblemente por la misma razón que en los abscesos, y además porque las fístulas que aparecen en estadios más precoces suelen ser más superficiales, localizadas a nivel de la dermis, y estas se han asociado a mejores tasas de respuesta (Antonio Martorell, Giovanardi, Gomez-Palencia, & Sanz-Motilva, 2019), y 2) el sexo masculino.

Además de tratar lesiones de manera aislada, las infiltraciones de corticoides también pueden ayudar al control global de la enfermedad. Así, comprobamos que esta técnica terapéutica consigue mayores reducciones en la carga inflamatoria de la enfermedad cuanto mayor es el estadio basal de la misma (mayor estadio Hurley y mayor IHS4), pero la probabilidad de conseguir un control completo de la enfermedad con este tratamiento es mayor en estadios más precoces y de menor gravedad.

Por lo tanto, toda esta información novedosa aportada por nuestro estudio va a ayudarnos a seleccionar mejor aquellos pacientes y aquellas lesiones que sean mejores candidatas a recibir las infiltraciones, y junto al empleo de la ecografía, nos permitirá lograr mejores resultados terapéuticos y alcanzar un mayor beneficio para los pacientes con HS.

### 6.3.2 Utilidad de la ecografía cutánea en la planificación quirúrgica de pacientes con HS.

Como ya se ha mencionado en la introducción, la cirugía constituye uno de los pilares principales de tratamiento de la HS, empleándose habitualmente para la extirpación de lesiones estructurales que actúan como reservorios de inflamación, así como para eliminar estructuras cicatriciales que comprometan la funcionalidad. Sin embargo, su principal inconveniente es la elevada tasa de recurrencias postquirúrgicas.

De forma habitual este tratamiento quirúrgico no suele estar precedido por la realización de pruebas de imagen y la delimitación quirúrgica se realiza mediante exploración física. La única situación en la que la cirugía sí suele estar precedida de manera consistente por pruebas de imagen es aquella en la que la enfermedad afecta al área glútea y perianal (Takiyama et al., 2015)(Derruau et al., 2018). En estos casos suele realizarse previamente un estudio con resonancia magnética nuclear para delimitar correctamente el alcance de las lesiones y descartar la presencia de fístulas que afecten al esfínter anal. En el resto de situaciones la solicitud de pruebas de imágenes prequirúrgicas suele ser excepcional. Sin embargo, si tenemos en cuenta la evidencia científica disponible, encontramos que Martorell y colaboradores mostraron en 2019 que el diagnóstico de la HS mediante la exploración física aislada infraestima de forma considerable la gravedad de la enfermedad, lo cual va a asociarse en muchos casos a manejos terapéuticos inadecuados (A. Martorell et al., 2019). Esta misma idea había sido defendida previamente por Worstman y colaboradores, pues notificaron que el empleo de la ecografía cutánea durante el diagnóstico modificó el manejo terapéutico en el 82% de los pacientes respecto al diagnóstico clínico aislado, provocando incluso cambios en la modalidad de tratamiento, ya que hasta en un cuarto de los pacientes se optó por tratamiento quirúrgico y no tratamiento médico tras la evaluación ecográfica (Worstman et al., 2013). Por este motivo, Lyon y colaboradores en 2019 ya se plantearon el posible beneficio de realizar un estudio ecográfico previo a la intervención quirúrgica de pacientes con HS (Lyons, Zubair, Kohli, & Hamzavi, 2019). Estos autores reportaron un único caso en el cual mostraron que al



delimitar una fístula en el área glútea mediante exploración física y exploración ecográfica las medidas diferían de manera notable, de tal manera que en la exploración física obtuvieron un tamaño de 4.3 cm y tras el empleo de la ecografía el tamaño calculado fue de 5.5 cm. Por lo tanto, estos datos indicaban que existe un riesgo considerable de alcanzar una delimitación quirúrgica inadecuada realizando exclusivamente exploración física. Basándonos en estos datos, nos planteamos que al ser la ecografía cutánea una técnica eficiente, no invasiva y que no precisa la administración de contraste intravenoso para los pacientes, su empleo de manera rutinaria previo a la cirugía en cualquier localización podría ser beneficioso. Así, los resultados de nuestra investigación están en consonancia con esta idea y con lo publicado por Lyon y colaboradores, pues observamos que la delimitación ecográfica prequirúrgica aumentó de manera consistente en nuestros pacientes la superficie a extirpar respecto a la delimitación clínica aislada, con un aumento medio de superficie extirpada inferior a 4 cm<sup>2</sup>, lo cual no representó cambios importantes en el tamaño final de la herida quirúrgica pero sí pudo tener implicaciones importantes en los resultados terapéuticos, ya que obtuvimos una menor tasa de recidiva en el grupo con delimitación ecográfica prequirúrgica (30% vs 10%) con una tendencia hacia la significación. Previamente otro estudio había considerado que un importante factor de riesgo de recidiva local era el tipo de anestesia empleada (local vs general) (Christine Walter et al., 2018). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados de nuestra investigación, consideramos que la asociación que encontraron los autores se debía al factor de confusión que ejercía la amplitud de los márgenes quirúrgicos, de tal manera que los pacientes sometidos a cirugías bajo anestesia general recibieron extirpaciones más amplias respecto a los pacientes bajo anestesia local y por ello disminuyó la probabilidad de dejar enfermedad residual subclínica. Por lo tanto, parece evidente que una de las principales causas de recurrencias quirúrgicas podría ser la omisión de tejido dañado subclínico durante la cirugía. En este sentido la realización de un adecuado examen ecográfico prequirúrgico nos puede ayudar a optimizar la delimitación de los márgenes para minimizar el riesgo de enfermedad residual subclínica y así evitar la morbilidad asociada a cirugías innecesariamente amplias o insuficientes independientemente del tipo de anestesia empleada.

Algunos de los pacientes de nuestra muestra se encontraban bajo tratamiento biológico en el momento de recibir el tratamiento quirúrgico. Como ya hemos destacado a lo largo de la presente Tesis Doctoral, el tratamiento biológico constituye el gold standard de tratamiento médico para la HS ya que nos permite conseguir una mayor reducción en los niveles de inflamación sistémica y asimismo detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Pues bien, los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico mediante delimitación ecográfica y además se encontraban bajo tratamiento biológico fueron los que mejores resultados obtuvieron tras la cirugía en términos de curación. Sin embargo, aquellos que se sometieron al tratamiento quirúrgico con delimitación ecográfica pero sin tratamiento biológico concomitante obtuvieron mejores tasas de respuesta que aquellos que si se encontraban bajo tratamiento biológico en el momento de la intervención, pero en los que la delimitación de los márgenes se realizó exclusivamente mediante exploración física. En consecuencia, parece que una adecuada delimitación quirúrgica tiene un mayor impacto en las recurrencias locales que la presencia de tratamiento biológico asociado. De ahí que la ecografía pueda tener un papel destacado y relevante en el manejo quirúrgico de los pacientes con HS.

Sumado a lo anterior, en nuestra investigación fuimos capaces de identificar una serie de predictores clínicos que se pueden asociar a una mayor probabilidad de enfermedad subclínica y que por tanto van a implicar un mayor riesgo de delimitación clínica insuficiente, tratándose de unos datos novedosos que no habían sido previamente reportados en la literatura. En consecuencia, estos factores nos van a ayudar a identificar aquellos pacientes que se beneficiarán de márgenes quirúrgicos clínicos más amplios cuando no se disponga de la ecografía prequirúrgica. Dichos factores son: 1) una elevada carga inflamatoria de la enfermedad determinada por medio del IHS4, ya que esta situación puede implicar unos niveles más elevados de citoquinas proinflamatorias como el TNF alfa o la IL-17 las cuales pueden inducir cambios subclínicos en piel aparentemente sana y de este modo dificultar la delimitación; 2) la obesidad, ya que puede condicionar la existencia de lesiones subclínicas más profundas que no sean detectables con la exploración clínica; 3) el estadio de Hurley II, pues en este estadio existe menor daño estructural y tejido cicatricial respecto a

estadios más avanzados, aumentando de este modo la posibilidad de presentar daño subclínico; y 4) el sexo masculino que se asocia con formas más graves de la enfermedad y también podría dificultar la delimitación clínica.

### 6.3.3 Seguridad y efectividad de los fármacos biológicos en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hidradenitis supurativa.

Los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias como la HS constituyen terapias dirigidas que actúan de manera selectiva contra diferentes moléculas y citoquinas implicadas en las vías de la inflamación y de la respuesta inmune de nuestro organismo. Dado el efecto inmunomodulador de estos medicamentos, la tendencia a lo largo de los años ha sido suspenderlos antes de someter a los pacientes a una intervención quirúrgica, especialmente en los casos de cirugía electiva, con la finalidad de disminuir así el riesgo de complicaciones e infecciones postquirúrgicas (Hansen, Targownik, Karimuddin, & Leung, 2019)(Härle, Straub, & Fleck, 2010). En la hidradenitis supurativa la actitud dominante en las últimas décadas ha sido también esta. Sin embargo, existe una evidencia creciente en los últimos años que aboga por un adecuado control inflamatorio de la enfermedad antes de la cirugía de cara a obtener mejores resultados postquirúrgicos. Por este motivo DeFazio y colaboradores en 2016 ya trataron de analizar la efectividad de un manejo combinado mediante cirugía y tratamiento biológico en casos graves de HS recalcitrante (Defazio et al., 2016). Sin embargo, aunque estos autores encontraron menores tasas de recurrencias y un mayor intervalo libre de enfermedad en este manejo combinado, lo cierto es que los pacientes de su cohorte iniciaron el tratamiento biológico a las dos semanas tras la cirugía, sin encontrarse por tanto bajo tratamiento inmunomodulador en el momento de la intervención. A pesar de ello, este trabajo supuso un punto de partida para posteriores investigaciones, y así en 2019 Prens y colaboradores diseñaron un nuevo estudio en el cual evaluaron, entre otros aspectos, los resultados quirúrgicos en pacientes con tratamiento biológico (L. M. Prens, Huizinga, Janse, & Horváth, 2019). Nuevamente estos autores encontraron menores recidivas quirúrgicas respecto a pacientes sin tratamiento biológico. Sin embargo, al igual que ocurría en el trabajo de DeFazio, los pacientes no se encontraban bajo tratamiento biológico en el momento de la intervención. En esta investigación, a diferencia del estudio previo, los pacientes si habían iniciado tratamiento

biológico antes de la cirugía, pero este se suspendió previo a la intervención, reanudándose a las dos semanas tras la misma. Faltaba por tanto una investigación que aunase simultáneamente el tratamiento biológico y el tratamiento quirúrgico en pacientes con HS sin realizar modificaciones en la posología del tratamiento médico, de cara a evaluar de manera más precisa la efectividad de este manejo combinado y especialmente la seguridad del mismo. En este sentido, los resultados de nuestra investigación mostraron que se trata de una estrategia terapéutica segura, pues no encontramos una mayor tasa de infecciones u otras complicaciones postquirúrgicas respecto a los pacientes intervenidos sin tratamiento biológico de base; y efectiva, ya que detectamos un menor porcentaje de recidivas postquirúrgicas con tendencia a la significación, y además la gravedad de las recidivas era menor. Este resultado está por tanto en consonancia con los hallazgos de DeFazio y colaboradores sobre el efecto sinérgico que ejercen el tratamiento biológico y la cirugía en el control de la HS. Todos los pacientes de nuestra serie fueron intervenidos mediante extirpación y cierre por segunda intención. Un resultado interesante que detectamos fue un aumento en el tiempo hasta la curación completa de la herida quirúrgica en los pacientes con tratamiento biológico adyuvante. Este mismo hallazgo ya había sido reportado por Prens y colaboradores en su estudio y parece deberse al papel que ejerce el TNF alfa en estimular la formación de tejido conectivo, pues tanto en los pacientes de la serie de Prens como en los pacientes de nuestro estudio, el tratamiento biológico predominante eran fármacos anti-TNF alfa.

Durante el progreso de nuestra investigación se desarrolló precisamente un ensayo clínico (estudio SHARPS) sobre la eficacia y la seguridad del empleo periquirúrgico de adalimumab en pacientes con HS (NCT02808975). Los resultados definitivos han sido publicados muy recientemente, en Noviembre de 2021, y vienen a confirmar los hallazgos de nuestro estudio, pues los autores no detectaron un aumento en las complicaciones ni en las infecciones postquirúrgicas en los pacientes que recibieron adalimumab respecto a los que recibieron placebo, y sí identificaron una mejoría clínica global de la enfermedad en los pacientes tratados con el fármaco biológico tanto a las 12 como a las 24 semanas. No obstante, los investigadores no hacen referencia de manera específica a las recurrencias locales acontecidas en la zona intervenida, y

tampoco analizan las modificaciones en el tiempo hasta la curación completa de la herida quirúrgica (Bechara et al., 2021). Por lo tanto, cada vez existe una mayor evidencia científica que respalda este manejo combinado como una estrategia segura y efectiva.

### 6.3.4 Estrategia terapéutica ante una hidradenitis supurativa paradójica por fármacos biológicos

Las reacciones paradójicas por fármacos biológicos se definen como la aparición o la exacerbación de una enfermedad que habitualmente responde a estos tratamientos cuando se introducen para tratar otra enfermedad diferente (Puig, 2017). La principal reacción paradójica cutánea descrita en la literatura es la psoriasis, pudiendo encontrarse múltiples reportes de casos y revisiones de la misma en las cuales se definen protocolos de actuación para alcanzar su control terapéutico. Sin embargo, cuando tratamos de identificar artículos que versen sobre hidradenitis supurativa paradójica, son pocos los trabajos que podemos hallar, siendo en su mayoría reportes de casos aislados o pequeñas series de casos, sin analizarse en ninguno de ellos la actitud terapéutica más adecuada a llevar a cabo. Tras realizar la revisión sistemática, el trabajo “*Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases*” de Faivre y colaboradores (Faivre et al., 2016) representaba la investigación de mayor envergadura hasta la fecha. En dicho trabajo los autores realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico sobre casos de HS paradójica diagnosticados por dermatólogos en Francia, y aunque en él proponen un posible algoritmo de actuación, lo cierto es que no analizan las tasas de respuesta, sino que se trata de una recomendación individual. En nuestro estudio por el contrario sí que evaluamos la efectividad de las diferentes posibles actitudes a llevar a cabo con el tratamiento biológico responsable. Dado que los fármacos anti-TNF alfa constituyen el único tratamiento biológico aprobado para el manejo de la HS, únicamente recogimos los casos desencadenados tras el inicio de uno de estos fármacos. Así, detectamos que el mantenimiento del anti-TNF constituye la peor opción a pesar de añadir tratamiento específico para la HS, pues se asocia con mayores tasas de persistencia e incluso empeoramiento del trastorno cutáneo, siendo la detención o el cambio de biológico la postura más adecuada. Asimismo, entre estas dos posibles alternativas, identificamos que el cambio por un biológico dirigido contra una diana terapéutica diferente al TNF alfa alcanza mayores tasas de respuesta

que la detención del mismo. No obstante, y a pesar de todo lo anterior, en todos los casos sería importante tener en cuenta la enfermedad de base por la cual se inició el tratamiento biológico, de tal manera que en aquellos casos en los que no exista otra alternativa terapéutica podría considerarse el mantenimiento del mismo vigilando de forma estrecha la evolución de la reacción paradójica.





## **7. PERSPECTIVAS**



En la presente Tesis se ha mostrado el beneficio que aporta la ecografía cutánea en el tratamiento tanto médico como quirúrgico de la hidradenitis supurativa, al tiempo que hemos constatado la seguridad del tratamiento biológico adyuvante a la cirugía. Consideramos que los datos extraídos puede ser de gran interés clínico para ayudar al manejo terapéutico de una enfermedad tan compleja como es la HS, y además podrían suponer el punto de partida para futuros estudios multicéntricos que incluyesen un mayor número de pacientes o incluso podrían generar la evidencia científica necesaria para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados, todo ello con el objetivo de corroborar y afianzar los datos prometedores que hemos obtenido, especialmente con las tasas de recurrencias, en las cuales hemos encontrado una tendencia a la significación y esta podría lograrse con un mayor tamaño muestral.

Del mismo modo, los resultados de nuestra investigación 1 pueden servir de base para el diseño de nuevos estudios en los que se comparen las infiltraciones ecoguiadas de corticoides con infiltraciones no ecoguiadas de corticoides en pacientes con características similares, para así evaluar el potencial real de la ecografía cutánea durante el proceso de infiltración.

La mejora continua en los tratamientos de la HS resulta fundamental dado el carácter progresivo de esta enfermedad, de tal manera que cuanto mejores sean estos, antes podremos detener el curso de la misma y evitar la aparición de formas desfigurantes que afectan de forma profunda a la calidad de vida de los pacientes.



## **8. CONCLUSIONES**



## OBJETIVO 1

- Las infiltraciones ecoguiadas de corticoides son un tratamiento efectivo y seguro para el manejo de lesiones inflamatorias de hidradenitis supurativa.
- Existen una serie de factores predictores de respuesta al tratamiento, que va a depender tanto del tipo de lesión infiltrada como de las características basales de la enfermedad.
  - Un menor estadio Hurley, una menor carga inflamatoria de la enfermedad IHS4 y la presencia de tratamiento sistémico concomitante constituyen los factores de respuesta para los abscesos.
  - Un menor estadio Hurley y el sexo masculino son los factores de respuesta para las fístulas
  - Formas graves de la enfermedad (mayor Hurley y mayor IHS4) son las que consiguen mayor reducción en la carga inflamatoria con este procedimiento terapéutico
  - Formas menos graves de la enfermedad (bajo IHS4) tienen mayor probabilidad de conseguir un control completo de la enfermedad con este procedimiento terapéutico

## OBJETIVO 2

- El empleo de la ecografía cutánea en la planificación prequirúrgica de los pacientes con hidradenitis supurativa mejora consistentemente la delimitación de los márgenes quirúrgicos y probablemente disminuye las tasas de recurrencia a las 24 semanas.
- La delimitación ecográfica prequirúrgica ocasiona aumentos en la superficie a extirpar respecto a la delimitación clínica aislada.
- La obesidad, el sexo masculino, el estadio Hurley II y una elevada carga inflamatoria de la enfermedad determinada a través del IHS4 constituyen



factores de riesgo para llevar a cabo una delimitación clínica insuficiente del área quirúrgica.

### **OBJETIVO 3**

- La cirugía en combinación con el tratamiento biológico parece ser un abordaje efectivo y seguro en el tratamiento de los pacientes con hidradenitis supurativa moderada y grave con una tasa de efectos adversos similar a la observada con la cirugía aislada, no siendo preciso la interrupción prequirúrgica del tratamiento médico.
- La presencia de tratamiento biológico adyuvante no se asocia con un incremento en la tasa de infecciones ni sangrados postquirúrgicos.
- La cirugía en combinación con tratamiento biológico se asocia a un mayor tiempo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica en comparación con la cirugía aislada
- La presencia de tratamiento biológico concomitante a la cirugía podría disminuir la tasa de recurrencias postquirúrgicas, las cuales además son menos graves que las que aparecen tras la cirugía aislada.

### **OBJETIVO 4**

- La hidradenitis supurativa paradójica en pacientes bajo tratamiento con fármacos anti-TNF alfa podría ser más frecuente de lo estimado.
- Cuando esta reacción paradójica aparece la suspensión del fármaco anti-TNF alfa o el cambio por un biológico dirigido contra otra diana terapéutica parece la mejor opción ya que se asocia con mayores tasas de mejoría clínica.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## REFERENCIAS

- Adams, D. R., Yankura, J. A., Fogelberg, A. C., & Anderson, B. E. (2010). Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Archives of Dermatology*, 146(5). <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.72>
- Álvarez, P., García-Martínez, F. J., Poveda, I., & Pascual, J. C. (2020). Intralesional triamcinolone for fistulous tracts in hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *Dermatology*, 236(1). <https://doi.org/10.1159/000499934>
- Bechara, F. G., Podda, M., Prens, E. P., Horváth, B., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Alavi, A., ... Zouboulis, C. C. (2021). Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction with Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 156(11). <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.3655>
- Bieniek, A., Matusiak, Ł., Okulewicz-Gojlik, D., & Szepietowski, J. C. (2010). Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: Experiences and recommendations. *Dermatologic Surgery*, 36(12). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01763.x>
- Boer, J., & Jemec, G. B. E. (2010). Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clinical and Experimental Dermatology*, 35(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03377.x>
- Boer, J., & Nazary, M. (2011). Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *British Journal of Dermatology*, 164(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10071.x>
- Bui, T. L., Silva-Hirschberg, C., Torres, J., & Armstrong, A. W. (2018). Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.042>
- Buimer, M. G., Wobbles, T., Klinkenbijn, J. H. G., Reijnen, M. M. P. J., & Blokx, W. A. M. (2015). Immunohistochemical analysis of steroid hormone receptors in hidradenitis suppurativa. *American Journal of Dermatopathology*, 37(2). <https://doi.org/10.1097/DAD.000000000000206>

- Calderón-Castrat, X., Bancalari-Díaz, D., Román-Curto, C., Romo-Melgar, A., Amorós-Cerdán, D., Alcaraz-Mas, L. A., ... Cañueto, J. (2016). PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *British Journal of Dermatology*, Vol. 175. <https://doi.org/10.1111/bjd.14383>
- Canoui-Poitaine, F., Le Thuaut, A., Revuz, J. E., Viallette, C., Gabison, G., Poli, F., ... Bastuji-Garin, S. (2013). Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(6). <https://doi.org/10.1038/jid.2012.472>
- Cartron, A., & Driscoll, M. S. (2019). Comorbidities of hidradenitis suppurativa: A review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, Vol. 5. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.06.026>
- Chen, W. T., & Chi, C. C. (2019). Association of Hidradenitis Suppurativa with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*, Vol. 155. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0891>
- Chiricozzi, A., Faleri, S., Franceschini, C., Caro, R. D. C., Chimenti, S., & Bianchi, L. (2015). AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa. *Wounds*, 27(10).
- Christine Walter, A., Meissner, M., Kaufmann, R., Valesky, E., & Pinter, A. (2018). Hidradenitis suppurativa after radical surgery-long-term follow-up for recurrences and associated factors. *Dermatologic Surgery*, 44(10). <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001668>
- Clark, A. K., Quinonez, R. L., Saric, S., & Sivamani, R. K. (2017). Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. *Dermatology Online Journal*, Vol. 23.
- Clemmensen, O. J. (1983). Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin. *International Journal of Dermatology*, 22(5). <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1983.tb02150.x>
- 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*, 77(2).  
<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000584>
- Denny, G., & Anadkat, M. J. (2017). The effect of smoking and age on the response to first-line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.041>
- Derruau, S., Renard, Y., Pron, H., Taiar, R., Abdi, E., Polidori, G., & Lorimier, S. (2018). Combining Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Medical Infrared Thermography (MIT) in the pre- and peri-operating management of severe Hidradenitis Suppurativa (HS). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.05.007>
- Egeberg, A., Gislason, G. H., & Hansen, P. R. (2016). Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatology*, 152(4).  
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.6264>
- Egeberg, A., Jemec, G. B. E., Kimball, A. B., Bachelez, H., Gislason, G. H., Thyssen, J. P., & Mallbris, L. (2017). Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(5). <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.040>
- Faivre, C., Villani, A. P., Aubin, F., Lipsker, D., Bottaro, M., Cohen, J. D., ... Jullien, D. (2016). Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(6).  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.018>
- Fajgenbaum, K., Crouse, L., Dong, L., Zeng, D., & Sayed, C. (2020). Intralesional Triamcinolone May Not Be Beneficial for Treating Acute Hidradenitis Suppurativa Lesions: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 46(5).  
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002112>
- Fernández-Vozmediano, J. M., & Armario-Hita, J. C. (2007). Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 215(1).  
<https://doi.org/10.1159/000102032>

- Finlay, A. Y., & Khan, G. K. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>
- García-Martínez, F. J., Vilarrasa Rull, E., Salgado-Boquete, L., Martorell, A., Pascual, J. C., Hernández-Martín, Á., ... Alfageme-Roldán, F. (2019). Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: a multicenter retrospective clinical study. *Journal of Dermatological Treatment*. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1655524>
- Garg, A., Papagermanos, V., Midura, M., & Strunk, A. (2018). Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *British Journal of Dermatology*, 178(3). <https://doi.org/10.1111/bjd.15939>
- Garg, Amit, Kirby, J. S., Lavian, J., Lin, G., & Strunk, A. (2017). Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatology*, 153(8). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0201>
- Gener, G., Canoui-Poitaine, F., Revuz, J. E., Faye, O., Poli, F., Gabison, G., ... Bastuji-Garin, S. (2009). Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology*, 219(2). <https://doi.org/10.1159/000228334>
- Gold, D. A., Reeder, V. J., Mahan, M. G., & Hamzavi, I. H. (2014). The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(4). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.014>
- Goldburg, S. R., Strober, B. E., & Payette, M. J. (2020). Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 82. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
- Goldfarb, N., Lowes, M. A., Butt, M., King, T., Alavi, A., & Kirby, J. S. (2020). Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised (HASI-R): psychometric property assessment. *British Journal of Dermatology*.

<https://doi.org/10.1111/bjd.19565>

González-López, M. A., Lacalle, M., Mata, C., López-Escobar, M., Corrales, A., López-Mejías, R., ... Hernández, J. L. (2018). Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification in patients with hidradenitis suppurativa. *PLoS ONE*, 13(1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190568>

Grant, A., Gonzalez, T., Montgomery, M. O., Cardenas, V., & Kerdel, F. A. (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*, 62(2).

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.050>

Gulliver, W., Zouboulis, C. C., Prens, E., Jemec, G. B. E., & Tzellos, T. (2016). Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa.

*Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, Vol. 17.

<https://doi.org/10.1007/s11154-016-9328-5>

Gupta, A. K., Ellis, C. N., Nickoloff, B. J., Goldfarb, M. T., Ho, V. C., Rocher, L. L., ... Voorhees, J. J. (1990). Oral Cyclosporine in the Treatment of Inflammatory and Noninflammatory Dermatoses: A Clinical and Immunopathologic Analysis. *Archives of Dermatology*, 126(3).

<https://doi.org/10.1001/archderm.1990.01670270071012>

Hamzavi, I. H., Griffith, J. L., Riyaz, F., Hessam, S., & Bechara, F. G. (2015). Laser and light-based treatment options for hidradenitis suppurativa.

*Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5).

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.050>

Hana, A., Booken, D., Henrich, C., Gratchev, A., Maas-Szabowski, N., Goerd, S., & Kurzen, H. (2007). Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sciences*, 80(24–25).

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.02.007>

Hansen, T. M., Targownik, L. E., Karimuddin, A., & Leung, Y. (2019). Management of Biological Therapy before Elective Inflammatory Bowel Disease Surgeries. *Inflammatory Bowel Diseases*, Vol. 25.

<https://doi.org/10.1093/ibd/izz002>



- Härle, P., Straub, R. H., & Fleck, M. (2010). Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases-what to do? *Rheumatology International*, Vol. 30. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1323-7>
- Hessam, S., Sand, M., Gambichler, T., & Bechara, F. G. (2015). Correlation of inflammatory serum markers with disease severity in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(6). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.052>
- Hessam, S., Scholl, L., Sand, M., Schmitz, L., Reitenbach, S., & Bechara, F. G. (2018). A novel severity assessment scoring system for hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatology*, 154(3). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5890>
- Highton, L., Chan, W. Y., Khwaja, N., & Laitung, J. K. G. (2011). Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: A prospective study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(2). <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31821e6fb5>
- Horváth, B., Janse, I. C., Blok, J. L., Driessen, R. J. B., Boer, J., Mekkes, J. R., ... Van Der Zee, H. H. (2017). Hurley staging refined: A proposal by the dutch hidradenitis suppurativa expert group. *Acta Dermato-Venereologica*, Vol. 97. <https://doi.org/10.2340/00015555-2513>
- Hurley, H. (1989). Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurative, and familial benign pemfigus: Surgical approach. In *In: Roenigh R RH, ed. Dermatologic surgery New York: Marcel Dekker.*
- Hutcherson, J. A., Scott, D. A., & Bagaitkar, J. (2015). Scratching the surface - Tobacco-induced bacterial biofilms. *Tobacco Induced Diseases*, Vol. 13. <https://doi.org/10.1186/s12971-014-0026-3>
- Ingram, J. R., Jenkins-Jones, S., Knipe, D. W., Morgan, C. L. I., Cannings-John, R., & Piguet, V. (2018). Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 178(4). <https://doi.org/10.1111/bjd.16101>
- Ingram, John R. (2016). The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*, Vol. 34. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.07.002>
- Jemec, G. B. E. (2012). Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *The New*

- England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1014163>
- Jemec, G. B. E., & Kimball, A. B. (2015). Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.052>
- Jiménez-Gallo, D., De La Varga-Martínez, R., Ossorio-García, L., Albarrán-Planelles, C., Rodríguez, C., & Linares-Barrios, M. (2017). The Clinical Significance of Increased Serum Proinflammatory Cytokines, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Mediators of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2450401>
- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *American Journal of Emergency Medicine*, Vol. 36. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- Kimball, A. B., Jemec, G. B. E., Yang, M., Kageleiry, A., Signorovitch, J. E., Okun, M. M., ... Sundaram, M. (2014). Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *British Journal of Dermatology*, 171(6). <https://doi.org/10.1111/bjd.13270>
- Kimball, Alexa B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowietz, U., Gelfand, J. M., Gniadecki, R., ... Jemec, G. B. E. (2012). Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 157(12). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004>
- Kromann, C. B., Deckers, I. E., Esmann, S., Boer, J., Prens, E. P., & Jemec, G. B. E. (2014). Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *British Journal of Dermatology*, 171(4). <https://doi.org/10.1111/bjd.13090>
- Laffert, M. von, Helmbold, P., Wohlrab, J., Fiedler, E., Stadie, V., & Marsch, W. C. (2010). Hidradenitis suppurativa (acne inversa): Early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Experimental Dermatology*, 19(6). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00915.x>
- Lavogiez, C., Delaporte, E., Darras-Vercambre, S., De Lassalle, E. M., Castillo,

- C., Mirabel, X., ... Mortier, L. (2010). Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, Vol. 220. <https://doi.org/10.1159/000269836>
- Lyons, A. B., Zubair, R., Kohli, I., & Hamzavi, I. H. (2019). Preoperative Ultrasound for Evaluation of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Surgery*, 45(2). <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001696>
- Machado, M. O., Stergiopoulos, V., Maes, M., Kurdyak, P. A., Lin, P. Y., Wang, L. J., ... Carvalho, A. F. (2019). Depression and Anxiety in Adults with Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*, 155(8). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0759>
- Mahmoud, B. H., Tierney, E., Hexsel, C. L., Pui, J., Ozog, D. M., & Hamzavi, I. H. (2010). Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(4). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.048>
- Martorell, A., Alfageme Roldán, F., Vilarrasa Rull, E., Ruiz-Villaverde, R., Romaní De Gabriel, J., García Martínez, F., ... Wortsman, X. (2019). Ultrasound as a diagnostic and management tool in hidradenitis suppurativa patients: a multicentre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(11). <https://doi.org/10.1111/jdv.15710>
- Martorell, A., Caballero, A., González Lama, Y., Jiménez-Gallo, D., Lázaro Serrano, M., Miranda, J., ... Marín-Jiménez, I. (2016). Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 107. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(17)30007-8)
- Martorell, A., García-Martínez, F. J., Jiménez-Gallo, D., Pascual, J. C., Pereyra-Rodríguez, J., Salgado, L., & Vilarrasa, E. (2015). An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, Vol. 106. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.004>
- Martorell, A., Jfri, A., Koster, S. B. L., Gomez-Palencia, P., Solera, M., Alfaro-Rubio, A., ... Sanz-Motilva, V. (2020). Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a

- prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(6). <https://doi.org/10.1111/jdv.16183>
- Martorell, Antonio, Giovanardi, G., Gomez-Palencia, P., & Sanz-Motilva, V. (2019). Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact on the Management. *Dermatologic Surgery*, 45(10). <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001916>
- Marzano, A. V., Chiricozzi, A., Giovanardi, G., Argenziano, G., Bettoli, V., Bianchi, L., ... Rongioletti, F. (2020). Creation of a severity index for hidradenitis suppurativa that includes a validated quality-of-life measure: the HIDRAscore. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(8). <https://doi.org/10.1111/jdv.16328>
- Marzano, Angelo V., Trevisan, V., Gattorno, M., Ceccherini, I., De Simone, C., & Crosti, C. (2013). Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (papash): A new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the pstpip1 gene. *JAMA Dermatology*, Vol. 149. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.2907>
- Matusiak. (2020). Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *British Journal of Dermatology*, 183(6), e171–e177. <https://doi.org/10.1111/bjd.16603>
- Matusiak, L., & Bieniek, A. (2012). Acitretin in hidradenitis suppurativa treatment-our experience. *Przegląd Dermatologiczny*, 99(4).
- Mehdizadeh, A., Hazen, P. G., Bechara, F. G., Zwingerman, N., Moazenzadeh, M., Bashash, M., ... Alavi, A. (2015). Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.044>
- Melnik, B. C., & Plewig, G. (2013). Impaired Notch signalling: The unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *British Journal of Dermatology*, Vol. 168. <https://doi.org/10.1111/bjd.12068>
- Miller, I., Lynggaard, C. D., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D. N., & Jemec, G. B. E. (2011). A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal*

- of Dermatology*, 165(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x>
- Molina-Leyva, A., Salvador-Rodriguez, L., Martinez-Lopez, A., & Cuenca-Barrales, C. (2019). Effectiveness, safety and tolerability of drainage and punch-trocar-assisted cryoinsufflation (cryopunch) in the treatment of inflammatory acute fluid collections in hidradenitis suppurativa patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 33. <https://doi.org/10.1111/jdv.15406>
- Montero-Vilchez, T., Pozo-Román, T., Sánchez-Velicia, L., Vega-Gutiérrez, J., Arias-Santiago, S., & Molina-Leyva, A. (2020). Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1755008>
- Mozeika, E., Pilmane, M., Nürnberg, B. M., & Jemec, G. B. E. (2013). Tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-2 are expressed strongly in hidradenitis suppurativa. *Acta Dermato-Venereologica*, 93(3). <https://doi.org/10.2340/00015555-1492>
- Naik, H. B., Paul, M., Cohen, S. R., Alavi, A., Suárez-Fariñas, M., & Lowes, M. A. (2019). Distribution of Self-reported Hidradenitis Suppurativa Age at Onset. *JAMA Dermatology*, Vol. 155. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0478>
- Napolitano, M., Megna, M., Timoshchuk, E. A., Patruno, C., Balato, N., Fabbrocini, G., & Monfrecola, G. (2017). Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Vol. 10. <https://doi.org/10.2147/CCID.S111019>
- NCT02808975. (2016). Safety and Efficacy of Humira (Adalimumab) for Hidradenitis Suppurativa (HS) Peri-Surgically (SHARPS Study). <https://Clinicaltrials.Gov/Show/NCT02808975>.
- Nikolakis, G., Liakou, A. I., Bonovas, S., Seltmann, H., Bonitsis, N., Join-Lambert, O., ... Zouboulis, C. C. (2017). Bacterial colonization in hidradenitis suppurativa/acne inversa: A cross-sectional study of 50 patients and review of the literature. *Acta Dermato-Venereologica*, Vol. 97. <https://doi.org/10.2340/00015555-2591>

- Norris, J. F. B., & Cunliffe, W. J. (1987). (43) Hidradenitis suppurativa and response to oral steroids. *British Journal of Dermatology*, 117.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1987.tb12083.x>
- Oranges, T., Vitali, S., Benincasa, B., Izzetti, R., Lencioni, R., Caramella, D., ... Dini, V. (2020). Advanced evaluation of hidradenitis suppurativa with ultra-high frequency ultrasound: A promising tool for the diagnosis and monitoring of disease progression. *Skin Research and Technology*, 26(4).  
<https://doi.org/10.1111/srt.12823>
- Pascual, J. C., González, I., Corona, D., Hispán, P., Ramos, J. M., Sánchez-Paya, J., & Jemec, G. B. (2017). Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(7). <https://doi.org/10.1111/jdv.14076>
- Pink, A., Anzengruber, F., & Navarini, A. A. (2018). Acne and hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, Vol. 178.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.16231>
- Pink, A. E., Simpson, M. A., Desai, N., Trembath, R. C., & Barker, J. N. W. (2013).  $\gamma$ -secretase mutations in hidradenitis suppurativa: New insights into disease pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(3), 601–607. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.372>
- Prens, E., & Deckers, I. (2015). Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5).  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.045>
- Prens, L. M., Huizinga, J., Janse, I. C., & Horváth, B. (2019). Surgical outcomes and the impact of major surgery on quality of life, activity impairment and sexual health in hidradenitis suppurativa patients: a prospective single centre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(10). <https://doi.org/10.1111/jdv.15706>
- Puig, L. (2017). Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Current Problems in Dermatology (Switzerland)*, 53.  
<https://doi.org/10.1159/000479475>
- Radek, K. A., Elias, P. M., Taupenot, L., Mahata, S. K., O'Connor, D. T., & Gallo, R. L. (2010). Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases

- susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell Host and Microbe*, 7(4).  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.03.009>
- Radtke, F., Fasnacht, N., & MacDonald, H. R. (2010). Notch Signaling in the Immune System. *Immunity*, Vol. 32.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.01.004>
- Reeder, V. J., Mahan, M. G., & Hamzavi, I. H. (2014). Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 134.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2014.220>
- Revuz, J. (2007). Modifications and instructions of the Sartorius score for evaluating the severity of suppurative hidradenitis [1]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, Vol. 134. [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(07\)91613-0](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(07)91613-0)
- Richette, P., Molto, A., Viguier, M., Dawidowicz, K., Hayem, G., Nassif, A., ... Bachelez, H. (2014). Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis - Results from a multicenter national prospective study. *Journal of Rheumatology*, 41(3). <https://doi.org/10.3899/jrheum.130977>
- Riis, P. T., Boer, J., Prens, E. P., Saunte, D. M. L., Deckers, I. E., Emtestam, L., ... Jemec, G. B. E. (2016). Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(6). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.049>
- Ring, H. C., Bay, L., Nilsson, M., Kallenbach, K., Miller, I. M., Saunte, D. M., ... Jemec, G. B. (2017). Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 176(4), 993–1000.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.15007>
- Ring, Hans Christian, Thorsen, J., Saunte, D. M., Lilje, B., Bay, L., Riis, P. T., ... Jemec, G. B. (2017). The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatology*, 153(9).  
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0904>
- Rondags, A., Arends, S., Wink, F. R., Horváth, B., & Spoorenberg, A. (2019). High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients: A possible new extra-articular manifestation. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(4).

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.010>

Sabat, R., Chanwangpong, A., Schneider-Burrus, S., Metternich, D., Kokolakis, G., Kurek, A., ... Sterry, W. (2012). Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with Acne inversa. *PLoS ONE*, 7(2).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031810>

Sartorius, K., Emtestam, L., Jemec, G. B. E., & Lapins, J. (2009). Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *British Journal of Dermatology*, 161(4).

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x>

Saunte, D. M., Boer, J., Stratigos, A., Szepletowski, J. C., Hamzavi, I., Kim, K. H., ... Jemec, G. B. E. (2015). Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *British Journal of Dermatology*, Vol. 173.

<https://doi.org/10.1111/bjd.14038>

Sawers, R. S., Randall, V. A., & Ebling, F. J. G. (1986). Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *British Journal of Dermatology*, 115(3), 269–274.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb05741.x>

Schlapbach, C., Hänni, T., Yawalkar, N., & Hunger, R. E. (2011). Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(4).

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.010>

Shalom, G., Freud, T., Harman-Boehm, I., Polishchuk, I., & Cohen, A. D. (2015). Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: A comparative cross-sectional study of 3207 patients. *British Journal of Dermatology*, 173(2). <https://doi.org/10.1111/bjd.13777>

Shlyankevich, J., Chen, A. J., Kim, G. E., & Kimball, A. B. (2014). Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(6). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.012>

Sotiriou, E., Apalla, Z., Vakirlis, E., & Ioannides, D. (2009). Efficacy of adalimumab in recalcitrant hidradenitis suppurativa. *European Journal of Dermatology*, Vol. 19. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0599>

Sung, S., & Kimball, A. B. (2013). Counterpoint: Analysis of patient claims data



- to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 69. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.043>
- Takiyama, H., Kazama, S., Tanoue, Y., Yasuda, K., Otani, K., Nishikawa, T., ... Watanabe, T. (2015). Efficacy of magnetic resonance imaging in the diagnosis of perianal hidradenitis suppurativa, complicated by anal fistulae: A report of two cases and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.08.028>
- Tannenbaum, R., Strunk, A., & Garg, A. (2019). Association between Hidradenitis Suppurativa and Lymphoma. *JAMA Dermatology*, Vol. 155. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5230>
- Thorlaciuss, L., Cohen, A. D., Gislason, G. H., Jemec, G. B. E., & Egeberg, A. (2018). Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(1). <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.008>
- Tzellos, T., Zouboulis, C. C., Gulliver, W., Cohen, A. D., Wolkenstein, P., & Jemec, G. B. E. (2015). Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Dermatology*, Vol. 173. <https://doi.org/10.1111/bjd.14024>
- Van Der Zee, H. H., De Ruiter, L., Van Den Broecke, D. G., Dik, W. A., Laman, J. D., & Prens, E. P. (2011). Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *British Journal of Dermatology*, 164(6). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10254.x>
- Van Hattem, S., Spoo, J. R., Horváth, B., Jonkman, M. F., & Leeman, F. W. J. (2012). Surgical treatment of sinuses by derroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surgery*, 38(3). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02255.x>
- Vasanth, V., & Chandrashekar, B. (2014). Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatology Online Journal*, 5(4). <https://doi.org/10.4103/2229-5178.142517>
- Vossen, A. R. J. V., van der Zee, H. H., & Prens, E. P. (2018). Hidradenitis

- Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Frontiers in Immunology*, 9.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02965>
- Vossen, A. R. J. V., van Straalen, K. R., Prens, E. P., & van der Zee, H. H. (2017). Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.024>
- Wang, B., Yang, W., Wen, W., Sun, J., Su, B., Liu, B., ... Zhang, X. (2010).  $\gamma$ -secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*, Vol. 330.  
<https://doi.org/10.1126/science.1196284>
- Wolk, K., Join-Lambert, O., & Sabat, R. (2020). Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.19556>
- Wortsman, X., Moreno, C., Soto, R., Arellano, J., Pezo, C., & Wortsman, J. (2013). Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surgery*, Vol. 39.  
<https://doi.org/10.1111/dsu.12329>
- Yazdanyar, S., Boer, J., Ingvarsson, G., Szepietowski, J. C., & Jemec, G. B. E. (2011). Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: A series of 24 patients. *Dermatology*, 222(4). <https://doi.org/10.1159/000329023>
- Zouboulis, C. C., Bechara, F. G., Dickinson-Blok, J. L., Gulliver, W., Horváth, B., Hughes, R., ... Jemec, G. B. E. (2019). Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 33. <https://doi.org/10.1111/jdv.15233>
- Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., ... Jemec, G. B. E. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 29. <https://doi.org/10.1111/jdv.12966>
- Zouboulis, C. C., Tzellos, T., Kyrgidis, A., Jemec, G. B. E., Bechara, F. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., ... Kimball, A. B. (2017). Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score

System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity.  
*British Journal of Dermatology*, 177(5). <https://doi.org/10.1111/bjd.15748>