



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



## Manejo del paciente con hidradenitis supurativa

A. Martorell<sup>a,\*</sup>, A. Caballero<sup>b</sup>, Y. González Lama<sup>c</sup>, D. Jiménez-Gallo<sup>d</sup>,  
M. Lázaro Serrano<sup>e</sup>, J. Miranda<sup>b</sup>, J.C. Pascual<sup>f</sup>, L. Salgado-Boquete<sup>g</sup> e I. Marín-Jiménez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>d</sup>Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Servicio Andaluz de Salud, Cádiz, España

<sup>e</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

<sup>f</sup>Servicio de Dermatología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

<sup>g</sup>Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

### PALABRAS CLAVE

Hidradenitis  
suppurativa;  
Tratamiento;  
Infliximab;  
Adalimumab

**Resumen** La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica con una alta prevalencia en la población. Su tratamiento comprende un abordaje médico y quirúrgico. El tratamiento médico se basa en el uso de antibióticos, retinoides y fármacos antiinflamatorios, donde la terapia biológica anti-TNF $\alpha$  (infliximab y adalimumab) ocupa el papel central en el tratamiento de la hidradenitis supurativa moderada-grave con el mayor grado de evidencia científica. Actualmente, adalimumab es el único fármaco indicado en ficha técnica para el tratamiento de esta patología. Debido a los pocos ensayos clínicos terapéuticos en hidradenitis supurativa, todavía no existe una guía terapéutica con evidencia sólida, y la mayoría de fármacos tienen un nivel de evidencia bajo. Sin embargo, el tratamiento precoz en pacientes con hidradenitis supurativa, probablemente pueda disminuir las complicaciones derivadas de esta. En esta revisión se analizan los diferentes tratamientos utilizados en esta enfermedad dermatológica y se aporta un algoritmo terapéutico con diferentes opciones de tratamiento.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Hidradenitis  
suppurativa;  
Treatment;  
Infliximab;  
Adalimumab

### Management of patients with hidradenitis suppurativa

**Abstract** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease with a high prevalence in the population. Treatment options are both medical and surgical. Medical treatment is based on the use of antibiotics, retinoids, and anti-inflammatory drugs, in which anti-TNF $\alpha$  agents (infliximab y adalimumab) play a central role in the treatment of moderate-to-severe HS and enjoy the highest level of scientific support. Currently, adalimumab is the only drug approved in the summary of product characteristics for the treatment of this disease. Due to the

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antmarto@hotmail.com (A. Martorell).

scarcity of clinical trials in HS, there is still no therapeutic guideline backed by solid evidence and the evidence for most drugs is low. However, early treatment in patients with HS would probably reduce the complications of this disease. This review analyses the distinct treatments used in this dermatological disease and provides a therapeutic algorithm with different treatment options.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved

## Importancia del abordaje multidisciplinar

La hidradenitis supurativa (HS) es una patología inflamatoria sistémica que, si bien se manifiesta en la piel, en un porcentaje relevante se asocia a otros procesos concomitantes, también denominados comorbilidades. Estas comorbilidades, entre las cuales el síndrome metabólico, la espondiloartritis HLA B27- y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) destacan por encima del resto, hacen que el tratamiento deba ser no solo dirigido a la parte cutánea de la HS, sino que este se verá influenciado por el estado general del paciente.

Por lo tanto, una visión global de la enfermedad permitirá una optimización en el manejo de la HS basada en una decisión terapéutica que tendrá en cuenta la existencia de otros procesos inflamatorios concomitantes.

## Definición del objetivo terapéutico

El desarrollo de un índice validado que defina la respuesta terapéutica se ha convertido en un objetivo fundamental en el manejo de la HS. De hecho, en un reciente trabajo donde se identificaron las preguntas por responder más relevantes en HS, una de ellas fue, “¿se puede crear un sistema de gradación de la gravedad que sea de uso práctico?”.<sup>1</sup> Estos métodos de medida de la respuesta terapéutica son básicos para la interpretación y comparación de los resultados derivados de los ensayos clínicos. Actualmente existen diferentes índices para determinar la respuesta a los tratamientos en HS, y se pueden clasificar en cuantificados por el médico, por el paciente, pruebas de imagen y de laboratorio. Dentro de los medidos por el médico, los más utilizados de forma reiterada en las publicaciones sobre HS son el índice de Sartorius modificado<sup>2</sup>, el Hidradenitis Suppurativa-Physician Global Assessment (HS-PGA)<sup>3</sup> y el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)<sup>4</sup>. El índice de Sartorius modificado valora el número y tipo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en cada región anatómica. También se requiere medir la distancia mayor entre 2 lesiones relevantes dentro de cada área afectada y otorga un peso diferente según el tipo de lesión (1 punto al nódulo y 6 puntos a la fístula); finalmente se define para cada área si la afectación es Hurley III o no. El valor mínimo es 0, pero no existe valor máximo. Su aplicación en la práctica diaria consume mucho tiempo y es difícil de interpretar. HS-PGA es relativamente fácil de emplear (tabla 1), clasifica la enfermedad en 6 grados tras un recuento clínico del número total de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y no inflamatorios, y no tiene en cuenta la localización ni el número de áreas afectadas. Por último, el índice más recientemente publicado y validado es el HiSCR

**Tabla 1** Hidradenitis Suppurativa-Physician Global Assessment (HS-PGA)

Categoría	Descripción
0. Sin lesiones	0 BS, 0 DF, 0 IN, 0 NIN
1. Mínimo	0 ABS, 0 DF, 0 IN, ≥ 1 NIN
2. Leve	0 ABS, 0 DF, < 5 IN 1 (ABS 0 DF), 0 IN
3. Moderado	0 ABS, 0 DF, ≥ 5 IN 1 (ABS 0 DF), ≥ 1 NIN 2-5 (ABS 0 DF), < 10 IN
4. Grave	2-5 (ABS 0 DF), ≥ 10 IN
5. Muy grave	< 5 (ABS 0 DF)

ABS: abscesos; DF: fístula drenante; IN: nódulos inflamatorios; NIN: nódulos no inflamatorios.

(tabla 2), el cual es un auténtico índice de respuesta terapéutica, ya que clasifica a los pacientes exclusivamente en 2 grupos, los que alcanzan la respuesta y los que no. Dicha respuesta se define por una reducción ≥ 50% en el número de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios [AN], sin incremento en el número de abscesos o fístulas drenantes respecto de la situación basal; los pacientes deben tener ≥ 3 AN para poder aplicar este índice). Es especialmente útil para la valoración de la respuesta al tratamiento médico, ya que no incluye lesiones estáticas, como las cicatrices, es sencillo de realizar y quizás es el método mejor validado de los actuales. Dentro de los métodos cuantificados por el paciente destacan el Dermatology Life Quality Index (DLQI)<sup>5</sup> y la valoración del dolor mediante escala analógica visual; ambos métodos pueden, de forma adecuada, medir la percepción de la enfermedad por parte del paciente, pero son poco específicos respecto a la sintomatología de la HS, especialmente el DLQI. Por otro lado, pueden emplearse escalas analógicas visuales de prurito, el cual es un síntoma princeps en la HS; sin embargo, actualmente no hay publicaciones al respecto. Una forma muy rápida y sencilla de deter-

**Tabla 2** Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)

- ≥ 50% de reducción desde basal del número total de AN
- No aumento del número de abscesos
- No aumento del número de fístulas drenantes

AN: abscesos y nódulos inflamatorios.

minar mejoría o no es el uso de la valoración global del paciente sobre la gravedad de su enfermedad (Patient Global Assessment of Disease Severity), donde el paciente refleja en una escala de -1 a 5 si ha empeorado, no ha mejorado o presenta una mejoría leve, aceptable, buena, excelente o completa. Dentro de las pruebas de imagen, la ecografía cutánea se está posicionando como un método fundamental e imprescindible para la valoración de los pacientes con HS<sup>6</sup>, ya que permite diferenciar de forma más fiable el tipo de lesión, determinar la presencia de lesiones subclínicas y confirmar la reducción del tamaño de las lesiones y de su grado de actividad (con el empleo de la función Doppler). La resonancia magnética (RM) es especialmente útil para evaluar la respuesta al tratamiento en el área glútea y perianal<sup>7</sup>. Finalmente, dentro de los marcadores inflamatorios, quizás el más empleado sea la proteína C reactiva; de hecho, sus valores se han asociado recientemente a la actividad y extensión de la enfermedad<sup>8</sup>. Por el momento, no hay métodos combinados para objetivar la respuesta al tratamiento en la HS.

Una de las patologías que podría ser referencia para la optimización del manejo de la HS es la EII. En este caso, resulta de interés evaluar el objetivo terapéutico marcado en inflamación intestinal para tomar decisiones con respecto a nuestra actitud frente a la HS. Así, tradicionalmente, el objetivo terapéutico se ha centrado más en el control de los síntomas que en el del propio proceso inflamatorio. Sin embargo, en la actualidad, alcanzar la curación mucosa se considera uno de los principales objetivos de tratamiento, ya que parece disminuir la carga de enfermedad a largo plazo y se asocia a un mejor curso clínico, con menor necesidad de cirugía<sup>9</sup>. Si bien el tratamiento se centra en el control de la inflamación, para cuantificar el grado de actividad inflamatoria habitualmente se utilizan los denominados índices de actividad, que suelen centrarse en la evaluación de síntomas. No obstante, existe un solapamiento sustancial entre los síntomas de la EII y otras entidades<sup>10</sup>, y no siempre se correlacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que en muchas circunstancias la evaluación de los síntomas carece de suficiente precisión para llevar a cabo una adecuada toma de decisiones.

Por este motivo, en la práctica clínica habitual suele utilizarse una combinación de distintos marcadores. Existen también índices endoscópicos, histológicos y mixtos. En la colitis ulcerosa los índices más utilizados son el de Truelove-Witts, un índice de actividad clínica, y el de Mayo, un índice mixto que incluye parámetros clínicos y endoscópicos. En la enfermedad de Crohn (EC), los índices denominados Crohn's Disease Activity Index (CDAI) y Harvey-Bradshaw son los utilizados con más frecuencia, ambos de actividad clínica.

Estos índices presentan ciertas limitaciones y, por otra parte, la mayoría no se encuentran validados y se basan principalmente en la evaluación de síntomas. De hecho, se ha demostrado que el CDAI se correlaciona pobremente con la inflamación endoscópica y los marcadores séricos y fecales de inflamación<sup>11,12</sup>. Además, no parecen evaluar adecuadamente el proceso inflamatorio subyacente ni los síntomas desde el punto de vista del paciente. Por ello, actualmente se están desarrollando los denominados PRO (*patient-reported outcomes*) u objetivos cuantificados por el propio paciente, que parecen representar más adecuadamente el impacto de la enfermedad sobre la salud y la calidad de vida desde la perspectiva del paciente<sup>13</sup>. Por otro lado, la endoscopia permite valorar la actividad inflamatoria mediante la evaluación direc-

ta de la mucosa. No existe demasiada correlación entre los índices de actividad clínicos y el grado endoscópico de afectación inflamatoria, sobre todo en las afecciones leves; sin embargo, sí cuenta con una adecuada correlación con la histología, a pesar de que las características microscópicas de actividad pueden persistir en la EII macroscópicamente inactiva<sup>14</sup>. La gravedad de las lesiones mucosas ha demostrado predecir la agresividad de la EII y la necesidad de cirugía<sup>15</sup>; por ello, la endoscopia puede ser útil como factor pronóstico para tomar decisiones de tratamiento. El índice endoscópico validado en la EC es el CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity). Sin embargo, evalúa múltiples variables y requiere un cálculo complejo, por lo que recientemente se ha desarrollado el SES-CD (Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease), un índice simple y reproducible que evalúa el tamaño de las úlceras, la proporción de superficie ulcerada y afectada por otras lesiones y la presencia o ausencia de estenosis<sup>16</sup>. Aproximadamente hay 10 índices endoscópicos en la colitis ulcerosa en los que se evalúa fundamentalmente el eritema, el patrón vascular, la friabilidad, la hemorragia, la granularidad y las ulceraciones.

Una cuestión importante, tanto para los ensayos clínicos como para la práctica clínica, es la necesidad de extender el tratamiento más allá de la remisión endoscópica, es decir, hasta la remisión histológica. Aunque no existen criterios estandarizados para definir la respuesta histológica, la plasmocitosis basal parece estar asociada con un período más corto hasta la recaída<sup>9</sup>. No obstante son necesarios estudios adicionales para determinar el valor pronóstico de la curación histológica a largo plazo.

La entero-RM (ERM) permite identificar la existencia de actividad inflamatoria en la EC y cuenta con una alta precisión diagnóstica, tanto para la detección de complicaciones como para la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad luminal. Se han desarrollado 2 índices de ERM para cuantificar la actividad inflamatoria: el Índice de Actividad de Resonancia Magnética y el Índice de London.

La valoración de la actividad inflamatoria, también puede llevarse a cabo a través de parámetros bioquímicos, como la proteína C reactiva. Estos parámetros son útiles para predecir el riesgo de recaída a corto plazo y tienen cierto valor en el manejo de estas enfermedades; sin embargo son marcadores variables y con baja sensibilidad y especificidad, y su uso está limitado al manejo de la enfermedad a largo plazo<sup>17</sup>. Recientemente se ha establecido el uso de marcadores fecales como la calprotectina, una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos y que ha demostrado una adecuada correlación con la actividad histológica y endoscópica<sup>18</sup>. Su monitorización podría sustituir a la revisión endoscópica en determinadas situaciones.

### Ventana de oportunidad: hidradenitis supurativa y enfermedad inflamatoria intestinal

La HS y la EII son patologías de naturaleza inflamatoria, en las cuales es frecuente identificar brotes de actividad de la enfermedad. La actividad inflamatoria, ya sea en brotes o crónicamente mantenida, puede originar un daño en el tejido diana que posteriormente sea reparado por el organismo dando lugar a la formación de lesiones cicatriciales. Los pacientes

con este tipo de enfermedades tienen, por tanto, 2 tipos de problemas: los derivados de la actividad inflamatoria aguda y los que son secundarios a las secuelas de la anterior. Los primeros se pueden abordar desde el punto de vista médico con tratamiento inmunomodulador, mientras que los segundos son, en buena medida, irreversibles o intratables desde el punto de vista médico y con frecuencia solo se benefician de un abordaje quirúrgico, con todo lo que ello implica.

En el marco del abordaje terapéutico de la EII se maneja el concepto de “ventana de oportunidad”, que hace referencia al período en el cual los esfuerzos por controlar la actividad inflamatoria son más útiles, ya que al principio de la enfermedad, antes de que existan secuelas y daño intestinal establecido e irreversible, los tratamientos inmunomoduladores pueden ser capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad al detener el proceso inflamatorio y evitar así el daño en el tejido, sus consecuencias en la función del órgano y, por tanto, en la necesidad de resecciones quirúrgicas o en el deterioro de la calidad de vida. Teniendo esto en consideración, parece relevante en la HS plantear que el adecuado y precoz control de la actividad inflamatoria podría evitar de la misma manera secuelas irreversibles de la enfermedad, por lo que este concepto de “ventana de oportunidad” probablemente también tenga sentido en el planteamiento terapéutico de la HS (fig. 1)<sup>19</sup>.

En el marco de la EII existe evidencia de que el tratamiento precoz se asocia a una evolución más favorable de la enfermedad, por lo que las guías y recomendaciones terapéuticas inciden en la necesidad de evitar el tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad<sup>20-22</sup>. En el ámbito de la HS se han publicado guías clínicas<sup>23</sup> que hacen un análisis pormenorizado de la eficacia y del nivel de evidencia de los tratamientos para la patología, pero, sin embargo, no abordan cuestiones que podrían considerarse clave, como la necesidad o no de tratamiento precoz, el momento idóneo para iniciar el tratamiento o la secuencia más adecuada para este. Sin embargo, otra publicación posterior<sup>24</sup> establece ya un algoritmo terapéutico que, sobre la base de la evidencia mostrada, sitúa a los fármacos más eficaces para el tratamiento de la enfermedad en las primeras líneas de tratamiento de la enfermedad moderada-grave.

En definitiva, el mejor abordaje terapéutico para este tipo de enfermedades inflamatorias crónicas y progresivas no solo trata de la elección de la mejor opción terapéutica para cada caso, sino que también debe tener en cuenta cuál es el mejor momento para implementarla e incluir este tipo de decisiones en una estrategia a largo plazo que pueda proporcionar remisión prolongada de la enfermedad y, por tanto, los mejores resultados para el paciente.

## Tratamiento de la hidradenitis supurativa

La HS y la EII son enfermedades inflamatorias crónicas que comparten características clínicas y terapéuticas (tabla 3). Este paralelismo hace que, gracias a la aparición de nuevas oportunidades terapéuticas en el horizonte de la HS, exista cierto optimismo en cuanto a una posible revolución en el tratamiento de esta enfermedad en los próximos años, semejante al ocurrido hace un tiempo en el caso de la EII.

Actualmente existen muy pocos ensayos clínicos en el tratamiento de la hidradenitis que permitan la realización de una guía de tratamiento con alto grado de evidencia. En este sentido se necesitan ensayos clínicos con terapias no biológicas y con combinación de fármacos, como ocurre en la EII.

Los diferentes tratamientos médicos utilizados en la HS actúan en diferentes puntos de la patogenia de la enfermedad (fig. 2). Este esquema patogénico justifica el uso de diferentes tratamientos en la HS:

- **Antibióticos.** El uso de antibióticos orales o intravenosos ejerce su acción frente a la microbiota comensal cutánea, la formación de biofilms, la reacción inflamatoria que producen las bacterias en la dermis y se añade el efecto antiinflamatorio de ciertos antibióticos.
- **Acitretina.** El uso de acitretina se justifica por su efecto frente a la hiperplasia psoriasiforme y a la queratinización folicular que ocurre en la HS.
- **Antiinflamatorios.** El papel de los neutrófilos y múltiples citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$ ], interleucina [IL]-1) liberadas durante la patogenia

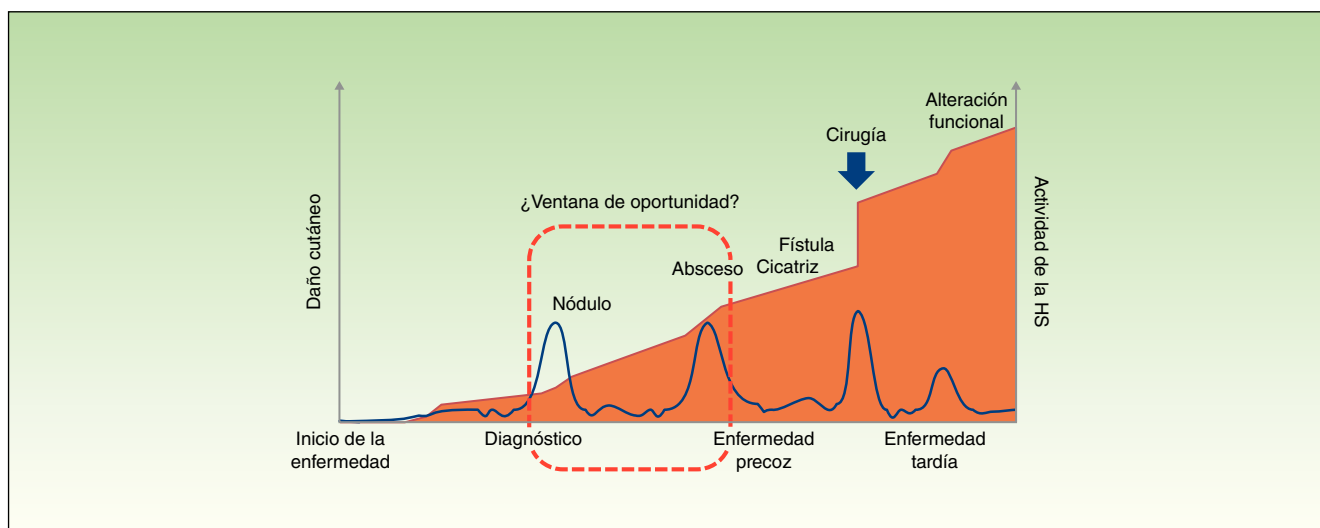


Figura 1 Ventana de oportunidad en hidradenitis supurativa (HS). Basada en el modelo de progresión en la enfermedad de Crohn<sup>19</sup>.

**Tabla 3** Comparación entre hidradenitis supurativa (HS) y enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn –EC–)

HS	EC
Importante carga inflamatoria	Importante carga inflamatoria
Respuesta inmune innata anómala a la microbiota comensal cutánea	Respuesta inmune innata anómala a la microbiota comensal intestinal
Participación del inflamosoma	Participación del inflamosoma
Progresión inflamatoria	Progresión inflamatoria
Dolorosa, supurativa y hemorragia	Dolorosa, fiebre y hemorragia
Invalidante	Invalidante
Cicatrices permanentes (inestéticas y afectan a la funcionalidad)	Estenosis intestinal (síndrome de intestino corto)
Daño permanente (linfedema)	Daño permanente (enfermedad perianal)
Importante afectación de la calidad de vida	Importante afectación de la calidad de vida
Cancerización (inflamación crónica), predominantemente en área perianal	Cancerización (inflamación crónica)
Manejo combinado antiinflamatorio (anti-TNF $\alpha$ ), antibiótico y quirúrgico	Manejo combinado antiinflamatorio (anti-TNF $\alpha$ , mesalazina y azatioprina/metotrexato), antibiótico (metronidazol) y quirúrgico
Terapia combinada puede mejorar resultados	Terapia combinada para mejorar resultados

TNF: factor de necrosis tumoral.

de la HS justifican el uso de fármacos como adalimumab, infliximab, dapsona, anakinra y ustekinumab.

El tratamiento de la HS incluye un enfoque terapéutico médico y/o quirúrgico. Es importante destacar que probablemente el tratamiento precoz en los casos de HS progresiva afecte a la historia natural de la enfermedad disminuyendo las complicaciones.

### Medidas generales

Hay una serie de factores, como el sexo masculino, la obesidad, el consumo de tabaco, la duración de la enfermedad y la afectación axilar, perianal y mamaria, que predicen una mayor gravedad de la HS<sup>25</sup>. No existe evidencia de la mejoría de las lesiones de HS al corregir factores modificables como tabaco y peso, pero la recomendación general es incidir sobre ellos. Aunque sin evidencia científica, también se suele recomendar la depilación láser en las áreas afectadas dado su papel destructivo del folículo piloso.

### Tratamiento local

Dentro de las medidas locales destaca la clindamicina tópica en solución al 0,1% aplicada cada 12 h. Es ya clásica su comparación con la eficacia de la tetraciclina oral a dosis de 500 mg/12 h sin encontrar diferencias significativas<sup>26</sup>. Se trata de una medida sencilla que se puede recomendar especialmente en estadios Hurley I y II con lesiones localizadas y supurativas. Otra opción de tratamiento local en caso de reagudizaciones es el resorcinol en crema al 15% aplicado cada 12 h. Su efecto queratolítico, antiséptico y antipruriginoso ha demostrado reducir la duración de las lesiones inflamatorias. Como efecto adverso del resorcinol es relativamente frecuente la aparición de dermatitis de contacto y existe riesgo teórico de toxicidad sistémica por absorción percutánea<sup>27</sup>. El uso intralesional de acetónido de

triamcinolona de liberación lenta constituye el principal tratamiento de rescate en caso de reagudizaciones o nódulos inflamatorios recalcitrantes y fístulas, a pesar de tener un bajo grado de evidencia científica (IV, recomendación D). Consigue la remisión de lesiones inflamatorias en 48-72 h. El efecto adverso más frecuente es la atrofia cutánea<sup>28</sup>.

### Tratamiento médico sistémico

#### Antibióticos

Los antibióticos han sido los fármacos utilizados clásicamente en la HS. Los antibióticos producen mejoría en la HS por su efecto sobre la microbiota comensal y/o el efecto antiinflamatorio que posee alguno de ellos. Su uso está orientado al tratamiento de las reagudizaciones clínicas (inducción de remisión clínica) o como “enfriamiento” para una posterior cirugía. Se debe evitar dosis infraterapéuticas, por el riesgo de resistencias, y normalmente se reservan los antibióticos de amplio espectro, incluso intravenosos (i.v.), para casos muy graves de HS Hurley III<sup>29</sup>. La combinación utilizada de primera línea es la asociación de clindamicina 300 mg/12 h y rifampicina 300 mg/12 h durante 10 semanas. Esta combinación obtiene una respuesta de entre el 71-93% de los casos. Los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes<sup>30</sup>. Es importante destacar que el uso en monoterapia de clindamicina también puede ser eficaz dado que la rifampicina es un potente inductor hepático y reduce los valores plasmáticos de clindamicina. El riesgo de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* es bajo<sup>29</sup>.

Otros antibióticos utilizados en la HS son: la combinación de rifampicina con moxifloxacino y metronidazol; minociclina o doxiciclina; ertapenem i.v.; asociación de metronidazol oral y ceftriaxona i.v.; linezolid oral y meropenem i.v.<sup>29</sup>.

#### Acitretina

Acitretina regula la hiperplasia psoriasiforme que ocurre en la HS y disminuye la inflamación por inhibición de quimiota-

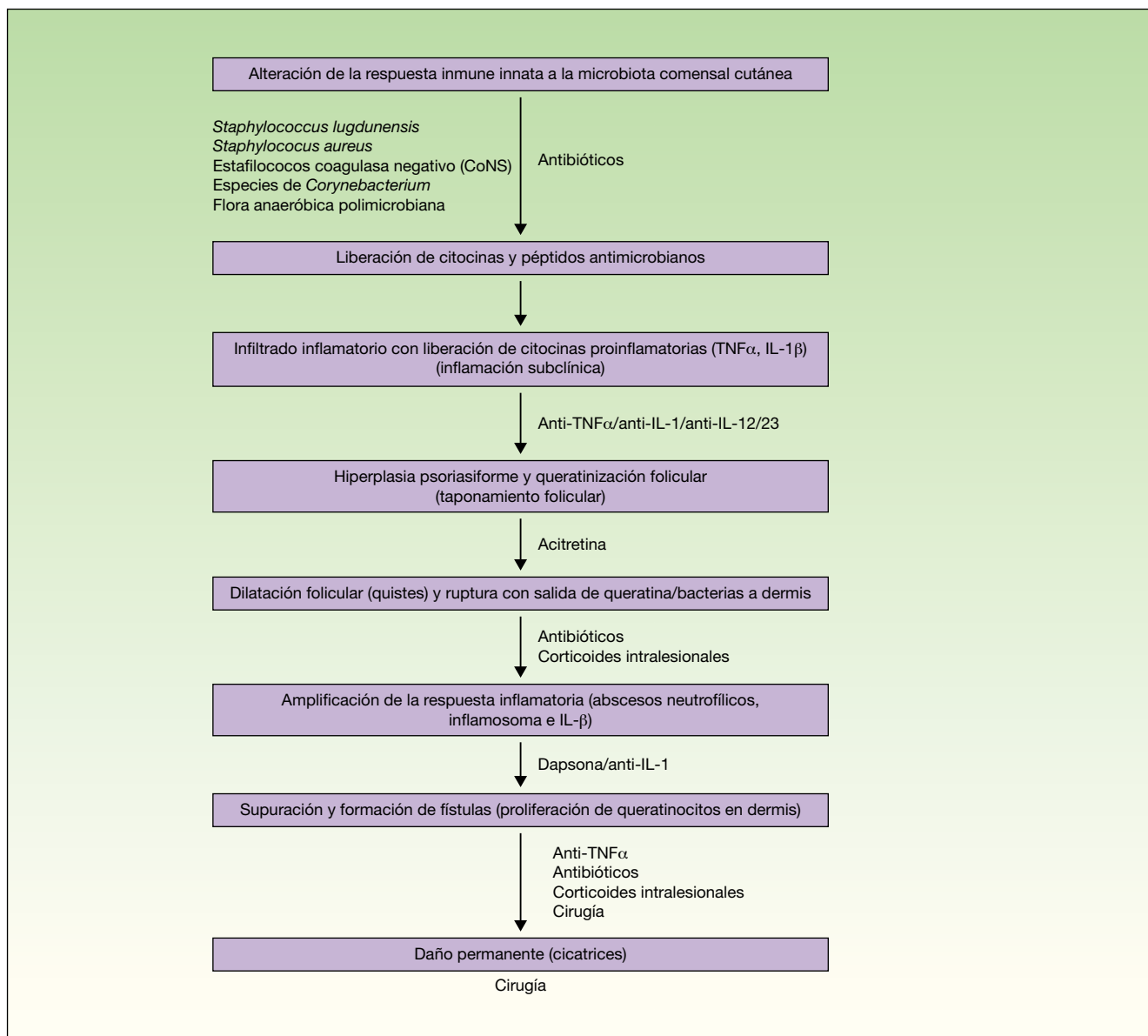


Figura 2 Dianas terapéuticas en la patogenia de la hidradenitis supurativa. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

xis de neutrófilos y liberación de citocinas proinflamatorias<sup>28</sup>. En 2014, Matusiak et al<sup>31</sup> trataron una serie de 17 pacientes con dosis de acitretina de  $0,56 \pm 0,08$  mg/kg/día. De los 17, solo 9 finalizaron los 9 meses de tratamiento, y 8 de los 17 (47%) obtuvieron una reducción  $\geq 50\%$  en el HSSI (Hidradenitis Suppurativa Severity Index). Acitretina tiene un nivel de evidencia III y un grado de recomendación D en el tratamiento de la HS<sup>28</sup>. La necesidad de dosis altas  $> 0,5$  mg/kg/día con el consiguiente aumento de los efectos adversos y la teratogenicidad son 2 limitaciones importantes en el tratamiento de la HS.

### Isotretinoína

A pesar de que es un fármaco clásicamente muy utilizado en el tratamiento de la HS, isotretinoína no es útil para la HS, probablemente porque su efecto principal es la atrofia de la glándula sebácea, y este hecho no tiene relevancia en la etiopatogenia de la HS<sup>28</sup>.

### Alitretinoína

Un estudio reciente en 14 mujeres mostró una mejoría clínica significativa en los índices de Sartorius y en el DLQI en el 78,5% de los pacientes tratados a dosis de 10 mg/día durante 24 semanas<sup>32</sup>. Alitretinoína parece tener un mayor efecto inmunomodulador por su perfil retinoide y tiene una vida media de 4 semanas, lo que es una ventaja con respecto a la teratogenicidad en mujeres jóvenes. Sin embargo se necesitan más estudios antes de recomendar este fármaco en el tratamiento de la HS.

### Dapsone

La dapsona es una sulfona con efecto antibacteriano y antiinflamatorio. En un estudio retrospectivo de 24 pacientes con HS tratados con dosis de dapsona de entre 50 y 200 mg/día durante 1-48 meses, un 38% de los pacientes Hurley I y II presentó mejoría clínica significativa. Los efectos adversos obligaron a la suspensión en el 8% de los pacientes<sup>33</sup>. La dapsona

sona es un fármaco barato y no teratogénico. Debido a que atraviesa la placenta se recomienda evitar su uso durante el tercer trimestre, para evitar riesgo de hemólisis y metaemoglobinemia neonatal. Es un fármaco interesante como mantenimiento en pacientes que responden a antibióticos, pero la HS recidiva tras su suspensión. También sería deseable la realización de estudios en combinación con otros fármacos para aumentar la tasa de respuesta en HS.

### Sulfasalazina

La sulfasalazina es un fármaco formado por la combinación de un compuesto de la familia de la aspirina (5 aminosalicílico) y un antibiótico (sulfapiridina). La porción sulfamida lo hace eficaz en el tratamiento de enfermedades reumatológicas y la porción salicílica en el tratamiento de la EI. Aunque existe un caso único de HS asociada a pioderma gangrenoso que remitió con sulfasalazina asociada a minociclina<sup>34</sup>, dadas las características del fármaco y la similitud entre HS y EEI serían deseables ensayos clínicos con este medicamento.

### Metformina

Ejerce un efecto antiandrogénico aumentando la sensibilidad a la insulina y reduciendo el hiperandrogenismo. En 2009 se publicó un caso de respuesta a metformina y posteriormente en 2013 una serie de casos con 25 pacientes, con reducción significativa del índice de Sartorius en 18 pacientes. Cabe destacar que se trataba de casos leves de HS. La metformina tiene un nivel de evidencia III y un grado de recomendación C. Se comienza con dosis de 500 mg/día la primera semana, posteriormente se aumenta a una dosis de 500 mg/12 h durante la segunda semana y la dosis máxima sería de 500 mg/8 h desde la tercera semana<sup>28</sup>.

### Gluconato de cinc

El cinc tiene un conocido efecto inmunomodulador. En una serie de casos prospectiva de 22 pacientes con HS de leve a grave se utilizó la dosis de 90 mg/día de gluconato de cinc, y se obtuvo respuesta completa en 8 pacientes y respuesta parcial en 14. Su nivel de evidencia es III y el grado de recomendación C<sup>28</sup>.

### Tratamiento hormonal

Es bien conocido que la HS comienza normalmente con la pubertad, afecta más frecuentemente a mujeres, empeora en la fase premenstrual y mejora durante el embarazo<sup>35</sup>. Por tanto, existe un papel hormonal en la HS, cuya actuación sobre este ha conseguido, hasta el momento, un buen control de esta patología. La combinación de etinilestradiol con acetato de ciproterona 100 mg/día ha conseguido mejorar casos de HS en series de casos. Sin embargo, la progesterona parece que interviene en el empeoramiento de la HS<sup>28</sup>.

Finasteride a dosis de 5 mg/día ha resultado útil en casos aislados de formas ectópicas y en edad pediátrica<sup>36</sup>. No hay publicaciones del uso de dutasteride en HS, pero dada su acción sobre las isoenzimas 1 y 2 de la 5-alfa reductasa parece una opción interesante a considerar<sup>37</sup>.

### Ciclosporina

Es un inhibidor de la calcineurina dirigido específicamente frente a los linfocitos T inhibiendo la inducción y proliferación de células T efectoras y la producción de citocinas,

como el TNF $\alpha$  y la IL-2. Existen 4 series de casos pequeñas de respuesta beneficiosa en pacientes con HS a dosis entre 2 y 6 mg/kg/día y una duración variable entre 6 semanas y 7 meses. Recientemente, Anderson et al<sup>38</sup> han publicado una serie de casos retrospectiva con 18 pacientes y han observado algún beneficio en el 50% de los pacientes. Dada la eficacia de este fármaco en múltiples enfermedades dermatológicas sería conveniente un ensayo clínico en HS.

### Metotrexato

Se describió como ineficaz en una serie de casos pequeña, en los que se utilizó en monoterapia a dosis discretas<sup>39</sup>. Sin embargo, es un fármaco interesante a estudiar, dado que ha demostrado aumentar los valores en sangre de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide cuando se combinan<sup>40</sup>. Este fármaco, también ha demostrado utilidad en el mantenimiento de remisión en EC<sup>41</sup>.

### Otros fármacos

Se ha publicado falta de eficacia en el tratamiento de la HS con el uso de colchicina oral y gammaglobulina pautaada intramuscularmente. Sin embargo, otros fármacos como tacrolimus oral, el uso de toxina botulínica o el tratamiento con fumaratos se han descrito útiles en series de casos<sup>28</sup>. Se necesitan ensayos clínicos con estos tratamientos para permitir una recomendación de uso en la HS.

Los corticoides sistémicos producen mejoría clínica de los pacientes con HS al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias. Sin embargo, por sus efectos adversos a largo plazo, su uso se limita a ciclos cortos de tratamiento<sup>28</sup>.

### Tratamiento biológico de la hidradenitis supurativa

El mejor conocimiento de la base inflamatoria en la etiopatogenia de la HS ha impulsado la exploración de los diferentes tratamientos biológicos en el campo de la HS. Actualmente podemos decir que los fármacos más eficaces en el manejo de la HS moderada-grave son los anti-TNF $\alpha$  (infliximab y adalimumab). Adalimumab ha llegado a ser el primer y único fármaco aprobado en ficha técnica por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la HS. Etanercept no es un fármaco útil en la HS<sup>28</sup>, como ocurre en la EC.

### Adalimumab

Adalimumab es el fármaco con mayor evidencia científica en el tratamiento de la HS y es el único tratamiento indicado en ficha técnica para la HS.

### Ficha técnica de adalimumab (Humira®)

*Humira® está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica de hidradenitis supurativa.*

*La posología recomendada de Humira® para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en 2 días consecutivos), seguida de 80 mg 2 semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), continuar con una dosis de 40 mg semanal. Si es necesario se puede con-*

tinuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento con Humira® se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación de la terapia tras 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentado mejoría en este período de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Humira® 40 mg semanalmente.

Como aparece en su ficha técnica, adalimumab se recomienda a dosis de inducción y de mantenimiento más altas que en psoriasis para obtener mejores resultados en HS. Esto se puede justificar por los valores detectados de TNF $\alpha$  más altos en piel con HS frente a psoriasis<sup>42</sup>. Según un estudio español retrospectivo con fármacos biológicos en HS, la remisión completa y persistente se obtuvo en aproximadamente el 15% de los pacientes y la respuesta parcial en aproximadamente el 50%<sup>43</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 154 pacientes con HS de moderada a grave, que no respondían o eran intolerantes a antibióticos de la familia de las tetraciclinas se obtuvo respuesta clínica a la semana 16 en el 17,6% de los pacientes con adalimumab 40 mg semanal, en el 9,6% en el grupo de adalimumab cada 2 semanas (pauta de psoriasis) y en el 3,9% en el grupo de placebo<sup>3</sup>.

Más recientemente, en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, fase III (PIONEER I y II)<sup>44</sup> con 633 pacientes se utilizó adalimumab a dosis de inducción de 160 mg (semana 0), 80 mg (semanal 2) y 40 mg semanalmente comenzando en la semana 4. Se evaluó la respuesta mediante el HiSCR, que se define como una reducción  $\geq 50\%$  en el recuento de lesiones inflamatorias (AN) y no incremento en abscesos o fístulas drenantes. En la semana 12, adalimumab fue significativamente superior a placebo en alcanzar el objetivo primario HiSCR (50,6% pacientes con adalimumab frente a 26,8% pacientes con placebo), la eficacia se observó a las 2 semanas de tratamiento y los efectos adversos fueron comparables a placebo y consistentes con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

En posteriores subanálisis realizados sobre los datos obtenidos de los ensayos clínicos PIONEER I y II se objetivó que la tasa de HiSCR en los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab 40 mg semanal fue superior al 50% en la semana 8 y se mantuvo alrededor de este nivel hasta la semana 72. Entre los sujetos que lograron al menos respuesta AN25 (parcial o HiSCR) en la semana 12, la tasa de HiSCR estuvo por encima del 60% desde la semana 8 hasta la semana 72.

### Infliximab

Infliximab fue el primer fármaco biológico administrado en ensayos clínicos fase II en pacientes con HS utilizando la pauta establecida en el paciente con psoriasis, obteniéndose resultados esperanzadores en cuanto a su eficacia clínica en el control de la inflamación<sup>45</sup>. Recientemente se ha sugerido, en base a la práctica clínica mediante el uso comparativo de infliximab, que la dosis de 5 mg/kg mensual podría ser la más adecuada para el control de esta invalidante enfermedad<sup>46</sup>. En este sentido, la realización de ensayos clínicos con esta molécula sería recomendable para definir la dosis más adecuada en términos de eficacia y seguridad para el manejo del paciente con HS.

### Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la subunidad p40 de las IL-12 y 23. Con ustekinumab existe en la literatura científica respuesta en pequeñas series de casos, pero recientemente se ha publicado un estudio abierto con 17 pacientes tratados con la pauta de psoriasis. De estos, 12 completaron el protocolo de tratamiento y el HiSCR alcanzó un 47% de los pacientes a la semana 40<sup>47</sup>.

Se requieren ensayos clínicos con ustekinumab para valorar el perfil de eficacia en HS, dado que podría constituir una nueva arma terapéutica en pacientes que fallan a anti-TNF $\alpha$  o no responden de forma satisfactoria.

### Anakinra

Es un antagonista recombinante del receptor de la IL-1, que bloquea la señalización transmembrana tanto de la IL-1 $\alpha$  como de la IL-1 $\beta$ . Hasta la fecha, en la bibliografía se habían publicado series de casos pequeñas con resultados dispares. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado fase II, doble ciego y frente a placebo ha demostrado que el 78% de los pacientes a la semana 12 con anakinra a dosis de 100 mg/día alcanzó un HiSCR. El brazo de tratamiento lo constituyeron 10 pacientes<sup>48</sup>.

### Canakinumab

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti IL-1 $\beta$ . Tiene la ventaja de una dosificación más cómoda que anakinra. Hay un caso publicado de HS y pioderma gangrenoso con respuesta terapéutica satisfactoria, pero su elevado coste limita el uso de esta medicación<sup>49</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Es un importante tratamiento de la HS, junto con los antibióticos y los fármacos antiinflamatorios. En este sentido forma parte del tratamiento multidisciplinar de la HS, dada la alta frecuencia de recidivas si se realiza como único tratamiento.

La cirugía de la HS podría estar recomendada fundamentalmente en:

- Lesiones muy localizadas y recidivantes.
- Lesiones muy extensas, inflamatorias y crónicas, con resultados insatisfactorios con fármacos antiinflamatorios o antibióticos.
- Complicaciones de la HS (daño estructural).

Existen diferentes técnicas quirúrgicas, que incluyen:

- Incisión y drenaje (consigue alivio rápido del dolor).
- *Deroofing* (“destechamiento”) y marsupialización.
- Extirpación localizada de lesiones aisladas.
- Extirpación extensa con reconstrucción mediante colgajos o injertos.
- Extirpación extensa y cicatrización por segunda intención. Mejorar los resultados cosméticos y funcionales en defectos de hasta 140 cm<sup>2</sup>.
- STEEP (*skin-tissue-saving excision with electrosurgical peeling*).

Se puede valorar realizar tratamiento antibiótico o inmunosupresor previo para facilitar la cirugía<sup>42,50</sup>.



## Otras opciones de tratamiento físico

El uso de láser de CO<sub>2</sub> o de luz pulsada intensa puede ser útil en el tratamiento de la HS. El tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> ha mostrado utilidad en el tratamiento de fístulas persistentes y cicatrices, con la ventaja de que se puede realizar con anestesia local. Debido a que el folículo piloso interviene en la etiopatogenia de la HS, la destrucción por láser también puede ser un tratamiento a considerar<sup>51</sup>.

La terapia fotodinámica se ha publicado como un tratamiento adyuvante eficaz en algunos estudios. Este tratamiento actuaría por sus efectos antibacterianos y sobre el biofilm, los efectos citotóxicos y los inmunomoduladores. La irradiación se realiza con láser diodo a través de fibra óptica<sup>52</sup>.

Con respecto a estos tratamientos físicos, una individualización por parte del dermatólogo es lo más recomendado actualmente.

## Conclusiones

- La HS es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial que, especialmente en sus formas moderadas y graves, presenta una elevada carga inflamatoria sistémica que normalmente precisa de un abordaje multidisciplinar me-

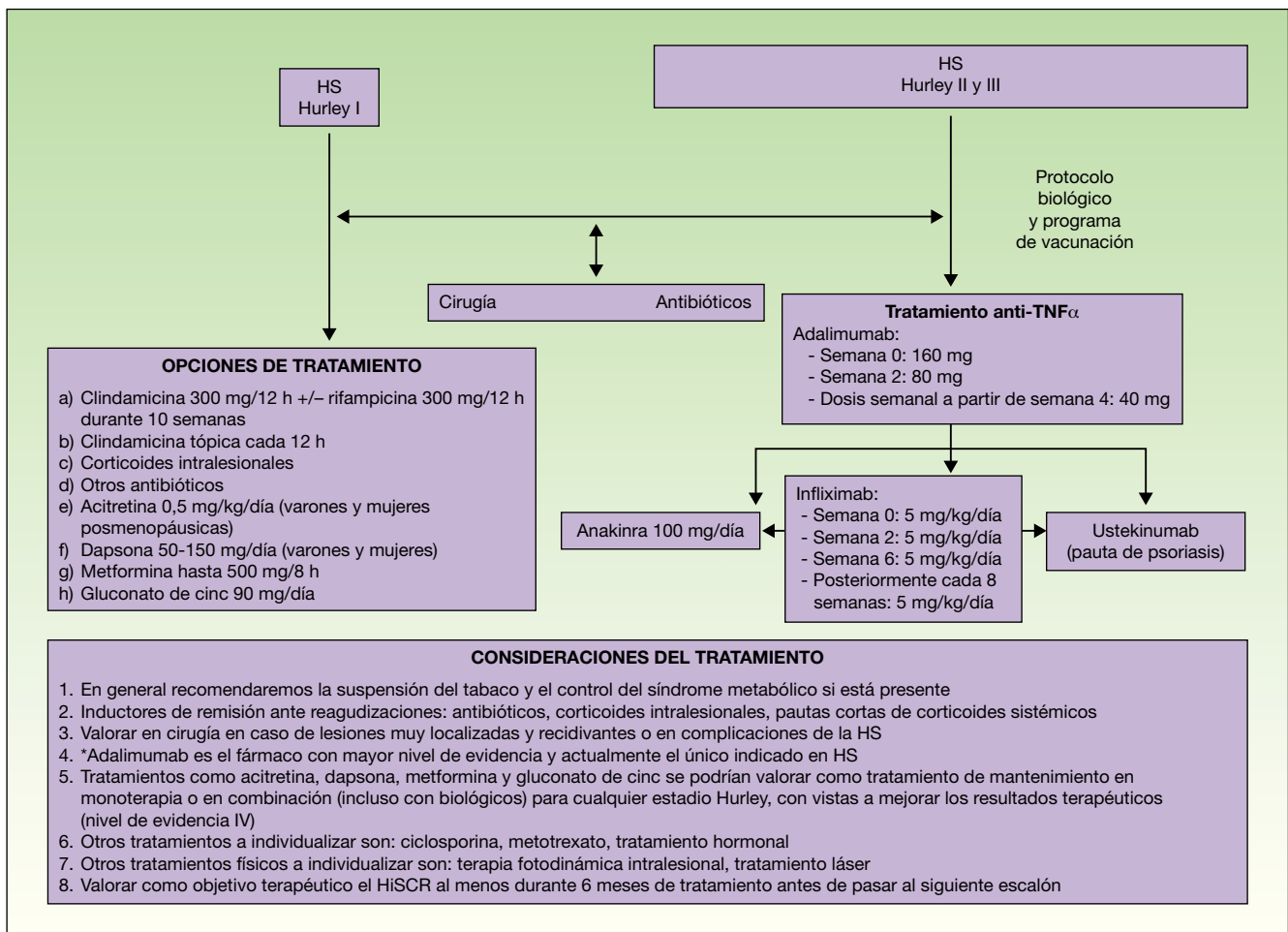
dante tratamiento antibiótico, antiinflamatorio y quirúrgico.

- Actualmente, la aprobación de adalimumab por la EMA (European Medicine Agency) para su uso en HS y la aparición reciente de series de casos y ensayos clínicos con otros fármacos, está permitiendo optimizar el manejo de una de las patologías dermatológicas que mayor deterioro provocan en la calidad de vida de los pacientes.
- Sin embargo, y a pesar de su alta prevalencia, se sigue precisando de nuevos estudios terapéuticos con fármacos inmunomoduladores clásicos y biológicos, así como combinaciones de estos para mejorar los resultados terapéuticos en la HS.
- En esta revisión proponemos un algoritmo de tratamiento médico de la HS (fig. 3).

## Conflicto de intereses

A.M. ha recibido honorarios de AbbVie, Celgene, Janssen, Novartis y Pfizer por su participación en *advisory boards*, y como consultor y conferenciante.

Y.G.L. ha participado como *advisory board member*, ha recibido becas y apoyo en la investigación y ha participado en ensayos clínicos y conferencias remuneradas de las si-



**Figura 3** Algoritmo de tratamiento médico de la hidradenitis supurativa (HS). HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; TNF: factor de necrosis tumoral.

güentes compañías farmacéuticas: AbbVie, MSD, Shire Pharmaceuticals, Ferring y Takeda.

D.J.G. y J.C.P. han recibido honorarios de AbbVie por su participación en *advisory boards*, y como conferenciantes.

L.S.B. ha colaborado como asesor y/o conferenciante con las siguientes compañías farmacéuticas: AbbVie, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer.

I.M.J. ha participado como ponente, consultor, o ha recibido donaciones para investigación de: MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, Astrazeneca y Tillotts Pharma.

## Bibliografía

- Ingram JR. Hidradenitis suppurativa outcome measures and treatment goals. *Br J Dermatol*. 2014;171:1293-4.
- Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149:211-3.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-55.
- Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171:1434-42.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
- Wortsman X, Jemec GBE. Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surg*. 2007;33:1340-2.
- Virgilio E, Bocchetti T, Balducci G. Utility of MRI in the diagnosis and post-treatment evaluation of anogenital hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2015;41:865-6.
- Hessam S, Sand M, Gambichler T, Bechara FG. Correlation of inflammatory serum markers with disease severity in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:998-1005.
- Steward MJ, Punwani S, Proctor I, Adjei-Gyamfi Y, Chatterjee F, Bloom S, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol*. 2012;81:2080-8.
- Bruining DH, Sandborn WJ. Do not assume symptoms indicate failure of anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:395-9.
- Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut*. 1994;35:231-5.
- Jones J, Loftus EV, Panaccione R, Chen L-S, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1218-24.
- US Food and Drug Administration (FDA) guidance for industry: patient reported outcome measures use in medical product development to support labeling claims. *US Food and Drug Administration*; 2009.
- Delpre G, Avidor I, Steiner R, Kadish U, Ben-Bassat M. Ultrastructural abnormalities in endoscopically and histologically normal and involved colon in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1038-46.
- Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:947-53.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:505-12.
- Lichtenstein GR. Emerging prognostic markers to determine Crohn's disease natural history and improve management strategies: a review of recent literature. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6(2):99-107.
- Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1221-9.
- Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases *J Crohns Colitis*. 2014;8:927-35.
- D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
- Danese S, Fiorino G, Fernandes C, Peyrin-Biroulet L. Catching the therapeutic window of opportunity in early crohn's disease. *Curr Drug Targets*. 2014;15:1056-63.
- Gonzalez-Lama Y, Suarez C, Gonzalez-Partida I, Calvo M, Matalana V, De la Revilla J, et al. Timing of thiopurine or anti-tnf initiation is associated with the risk of major abdominal surgery in Crohn's disease: A retrospective cohort study. *J Crohns Colitis*. 2016;10:55-60.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestan L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermal Venereol*. 2015;29:619-44.
- Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metabol Disord*. 2016. [Epub ahead of print].
- 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;71:460-7.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:971-4.
- Boer J, Jemec JB. Resorcinol peels a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:36-40.
- Van der Zee HH, Gulliver WP. Medical treatments of hidradenitis suppurativa: more options, less evidence. *Dermatol Clin*. 2016;34:91-6.
- Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:81-9.
- Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:125-6.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171:170-4.
- Verdolini R, Simonacc F, Menon S, Pavlou P, Manello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150:155.

33. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology*. 2011;222:342-6.
34. Shenefelt PD. Pyoderma gangrenosum associated with cystic acne and hidradenitis suppurativa controlled by adding minocycline and sulfasalazine to the treatment regimen. *Cutis*. 1996;57:315-9.
35. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic aspects of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:45-9.
36. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol*. 2013;149:732-5.
37. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19:1.
38. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GB. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa - A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:247-50.
39. Blok JL, Van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:243-52.
40. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1037-44.
41. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD006884.
42. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Update on Hidradenitis Suppurativa (Part II): Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:716-24.
43. Martín-Ezquerria G, Masferrer E, Masferrer-Niubò M, Ferran M, Sánchez-Regaña M, Collgros H, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:56-60.
44. Jemec GBE, Gottlieb A, Forman S, Giamarellos-Bourboulis E, Reguiai Z, Gu Y, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: results from PIONEER II, a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *European Academy of Dermatology and Venereology*. Amsterdam, Netherlands: October 8-12, 2014. Abstract FC08.3.
45. Van Rappard DC, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized controlled trials for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:69-80.
46. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170:986-7.
47. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016;174:839-46.
48. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152:52-9.
49. Jaeger T, Andres C, Grosber M, Zirbs M, Hein R, Ring J, et al. Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa--rapid response to canakinumab (anti-IL-1 $\beta$ ). *Eur J Dermatol*. 2013;23:408-10.
50. Janse I, Bieniek A, Horváth B, Matusiak Ł. Surgical procedures in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:97-109.
51. Saunte DM, Lapins J. Lasers and intense pulsed light hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:111-9.
52. Scheinfeld N. The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatol Online J*. 2015;21.