



PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

# **Prevalencia y factores de riesgo de Hígado graso no alcohólico en pacientes con Hidradenitis supurativa**

**Dña. Iris González Villanueva**

**Director de Tesis: D. José Manuel Ramos Rincón**

**Codirector de Tesis: D. José Carlos Pascual Ramírez**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**2023**







**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HÍGADO  
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON  
HIDRADENITIS SUPURATIVA**

Tesis doctoral presentada por la licenciada en Medicina:

***Dña. Iris González Villanueva***

Para aspirar al grado de doctor en el programa de:

***Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas***

Directores de la tesis:

***D. José Manuel Ramos Rincón***

***D. José Carlos Pascual Ramírez***

Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Alicante, 2023





La presente tesis doctoral, titulada: ***“Prevalencia y factores de riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con hidradenitis supurativa”***, se presenta bajo la modalidad de tesis por compendio de la siguiente publicación:



**Título:** Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study.

**Autores:** Iris González-Villanueva, Cristina De Gracia, Mariana Planells, Inés Poveda, Pedro Álvarez, Luca Schneller Pavalescu, Isabel Betlloch, Gregor Jemec, José Manuel Ramos y José Carlos Pascual.

**Revista:** Acta Dermato-Venereologica. 2020 Aug 18; 100(15):adv00239. doi: 10.2340/00015555-3597. PMID: 32725250

**Journal Citation Report:** 4.437. Primer cuartil en la categoría de Dermatología (21/139).



“...and burning with curiosity, Alice ran across the field after the White Rabbit...”



Biblioteca  
UNIVERSITAS Miguel Hernández

Alice's Adventures in Wonderland

Lewis Carrol



A mi madre, Pilar Villanueva Pardo  
para **SIEMPRE**





## FINANCIACIÓN

---

El proyecto de investigación para la realización de este estudio obtuvo una beca en la V Convocatoria de ayudas para el apoyo de la investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – FUNDACIÓN FISABIO (NR 180139). (Anexo 1)



# ÍNDICE

---

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	16
ÍNDICE DE FIGURAS.....	21
ÍNDICE DE TABLAS.....	23
RESUMEN.....	25
ABSTRACT .....	28
1. INTRODUCCIÓN.....	30
1.1.    HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	30
1.1.1    Aspectos generales.....	30
1.1.2    Epidemiología.....	30
1.1.3    Etiopatogenia.....	31
1.1.4    Características clínicas.....	33
1.1.5    Aspectos histológicos.....	37
1.1.6    Modelos de clasificación de gravedad de la hidradenitis supurativa.....	40
1.1.6.1 Modelos de clasificación de gravedad de la hidradenitis supurativa definidos por el médico.....	41
1.1.6.2 Modelos de clasificación de la gravedad de la hidradenitis supurativa definidos por el paciente.....	44
1.1.7    Comorbilidades.....	46
1.1.8    Aspectos terapéuticos .....	52
1.2    HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	60
1.2.1    Aspectos generales.....	60
1.2.2    Epidemiología.....	61
1.2.3    Etiopatogenia.....	61
1.2.4    Diagnóstico.....	62
1.2.5    Clasificación.....	68
1.2.6    Hígado graso asociado a disfunción metabólica.....	71
1.2.7    Fibrosis hepática.....	74
1.2.8    Pronóstico.....	76
1.2.9    Tratamiento y prevención.....	78

1.3	PSORIASIS E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	80
1.3.1	<i>Aspectos generales.....</i>	80
1.3.2	<i>Psoriasis e Hidradenitis supurativa: similitudes.....</i>	81
1.3.3	<i>Psoriasis e hígado graso no alcohólico.....</i>	85
1.4	HIDRADENITIS SUPURATIVA E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	88
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>90</b>
2.1	HIPÓTESIS.....	90
3.2	OBJETIVOS.....	90
<b>3.</b>	<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>91</b>
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	91
3.2	ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	91
3.3	POBLACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL.....	91
3.4	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	94
3.5	RECOLECCIÓN DE DATOS.....	96
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	98
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	100
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>102</b>
4.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	102
4.2	ANÁLISIS DE LOS DETERMINANTES DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	109
4.3	ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES PROPIAS DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVAS CON EL DESARROLLO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	112
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>113</b>
5.1	FORTALEZAS.....	116
5.2	LIMITACIONES.....	116
5.3	RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD.....	117
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>121</b>
<b>Anexo 1: Concesión de BECA en la V Convocatoria de ayudas para el apoyo a la investigación del Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL)-Fundación FISABIO.....</b>		<b>160</b>

<b>Anexo 2:</b> Hoja de información al paciente.....	162
<b>Anexo 3:</b> Consentimiento informado para participar en el estudio.....	164
<b>Anexo 4:</b> Estadificación de gravedad de la HS de Hurley ( <i>Hurley Score</i> ).....	166
<b>Anexo 5:</b> Escala de Sartorius modificada por Sartorius.....	167
<b>Anexo 6:</b> <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System 4 (IHS4)</i> .....	169
<b>Anexo 7:</b> <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> .....	170
<b>Anexo 8:</b> Escala Visual Analógica del Dolor (EVA Dolor).....	172
<b>Anexo 9:</b> Escala Visual Analógica del picor (EVA Picor) .....	173
<b>Anexo 10:</b> <i>Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR)</i> .....	174
<b>Anexo 11:</b> <i>Non alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score (NAFLD Score)</i> .....	175
<b>Anexo 12:</b> <i>Fibrosis 4 Score (FIB-4)</i> .....	176
<b>Anexo 13:</b> Hoja de recogida de datos.....	177
<b>Anexo 14:</b> Aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos (CEIm).....	181
<b>Anexo 15:</b> <i>Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assesment (HS-PGA)</i> .....	183
<b>Anexo 16:</b> <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)</i> .....	184
<b>Anexo 17:</b> <i>Hidradenitis Suppurativa Quality of Life 24 (HSQoL24)</i> .....	185
<b>Anexo 18:</b> Escala de evaluación ecográfica de hígado graso.....	189
<b>Anexo 19:</b> Escala de Fibrosis de Brunt.....	192
<b>Anexo 20:</b> Artículo científico derivado de la investigación.....	193
<b>Agradecimientos</b> .....	200



## LISTADO DE ABREVIATURAS

---

**ABS:** Absceso

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero

**APRI Index:** Índice GOT/Plaquetas

**AR:** Artritis reumatoide

**AUC:** Área bajo la curva

**ARFI:** Radiación acústica de la fuerza del impulso

**CCR2:** Antagonista dual del receptor de quimiocinas tipo 2

**CCR5:** Antagonista dual del receptor de quimiocinas tipo 2

**Células NK:** Células natural *killer*

**CHC:** Carcinoma hepatocelular

**ChREBP:** Proteína de unión a elementos sensibles a los carbohidratos

**CL:** Centilitros

**CPT-1:** Carnitina palmitoyl transferasa-1

**DF:** Fístula drenante

**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2

**DS:** Desviación estándar

**EA:** Espondiloartropatía axial

**EC:** Enfermedad de Crohn

**EHSF:** *European Hidradenitis suppurativa Foundation*

**EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**ELF:** *Enhance Liver Fibrosis Score*

**ET:** Elastografía transitoria

**EVA:** Escala visual analógica

**HbA1c:** Hemoglobina glicada

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad

**HGADM:** Hígado graso asociado a disfunción metabólica

**HGNA:** Hígado graso no alcohólico

**HGUA:** Hospital General Universitario de Alicante

**HiSCR:** *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*

**HOMA-IR:** Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina

**HS:** Hidradenitis supurativa

**HS-PGA:** *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*

**HSQoL-24:** *Hidradenitis Suppurativa Quality of Life 24*

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Intervalo de confianza

**IHS4:** *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*

**IKK-β:** Inhibidor de la Kappa-Beta quinasa

**IL-1:** Interleucina 1

**IL-8:** Interleucina 8

**IL-10:** Interleucina 10

**IL-17A:** Interleucina 17A

**IL-11:** Interleucina 11

**IL-23:** Interleucina 23

**IMC:** Índice de masa corporal

**IN:** Nódulo inflamatorio

**IV:** Intravenoso

**LC:** Lóbulo caudado

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**LHD:** Lóbulo hepático derecho

**LHI:** Lóbulo hepático izquierdo

**L-PK:** Piruvato quinasa tipo Hígado

**MG:** miligramos

**ML:** mililitros

**mmHg:** milímetros de mercurio

**MAFLD:** *Metabolic associated fatty liver disease*

**NAFLD:** *Non-alcoholic fatty liver disease*

**NAS:** *NAFLD activity score*

**NASH:** *Non-alcoholic steatohepatitis*

**NASH CRN:** *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*

**NCSTN:** Nicastrina

**NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear kappa-beta

**NFS:** NAFLD Fibrosis Score

**NIN:** Nódulo no inflamatorio

**NLR:** Ratio neutrófilo linfocito

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds Ratio

**kPa:** Kilopascales

**PAPA:** Artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné

**PAPASH:** Artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa

**PASH:** Pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa

**PCR:** Proteína C reactiva

**PCR-us:** Proteína C reactiva ultrasensible

**RIQ:** Rango intercuartílico

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**RMN-PDFF:** Fracción de grasa de densidad de protones determinada por RMN

**POFUT1:** Proteína O-Fucosiltransferasa 1

**PPAR:** Receptores activados por proliferadores peroxisomales

**Pro-C3:** Propéptido amino-terminal de colágeno tipo III

**PSENN:** Potenciador de presenilina

**PSEN 1:** Presenilina 1

**RR:** Riesgo relativo

**SAPHO:** Sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis

**STAT3:** Transductor de señal y activador de la transcripción 3

**Sistema SAF:** Sistema esteatosis, actividad y fibrosis

**SOP:** Síndrome de ovario poliquístico

**SREBP-1C:** Proteína de unión a elementos reguladores de esterol 1c

**Th:** células T *helper*

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**TGF-β1:** Factor de crecimiento tumoral beta 1

**TIMP-1:** Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**UBE:** Unidades de bebida estándar

**UH:** Unidades *Hounsfield*

**VAT:** Tejido adiposo visceral

**VCI:** Vena cava inferior

**VHC:** Virus de la hepatitis C

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

**VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad

**VPH:** Virus del papiloma humano

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo





## ÍNDICE DE FIGURAS

---

- **Figura 1.** Fenotipo paciente LC1 (axilo-mamaria)
- **Figura 2.** Fenotipo paciente LC2 (folicular). Paciente que asocia lesiones de acné queiloideo en cuero cabelludo
- **Figura 3.** Fenotipo paciente LC3 (glútea)
- **Figura 4.** Imagen histológica de HS. En la zona inferior derecha se observa la pared de un quiste de tipo epidermoide, con epitelio plano poliestratificado y queratina laminar. Asocia un infiltrado inflamatorio polimorfo en periferia. Además, se observan glándulas apocrinas en la zona superior derecha, sin desestructuración
- **Figura 5.** Imagen histológica de HS. Se observa un trayecto fistuloso tapizado por un epitelio escamoso de probable origen folicular, con queratina en su interior. En la periferia se objetiva un infiltrado inflamatorio crónico
- **Figura 6.** Ecografía hepática de esteatosis leve. Se observa un discreto aumento de la ecogenicidad, de carácter difuso, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos
- **Figura 7.** Ecografía hepática de esteatosis grave. Se observa un marcado aumento de la ecogenicidad con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetrancia de los ultrasonidos
- **Figura 8.** Imagen del procedimiento de realización de ecografía hepática a uno de los pacientes incluido en el estudio
- **Figura 9.** Distribución de la muestra por sexos
- **Figura 10.** Distribución de la variable esteatosis leve, moderada y grave en los grupos de HS y grupo control sano. El número corresponde a la n de pacientes
- **Figura 11.** Localizaciones de la enfermedad en el grupo de HS



## ÍNDICE DE TABLAS

---

- **Tabla 1.** Descripción de la muestra. Hallazgos epidemiológicos y clínicos. Variables continuas y categóricas
- **Tabla 2.** Descripción de la muestra. Hallazgos analíticos. Variables continuas y categóricas
- **Tabla 3.** Descripción de la muestra. Hallazgos ecográficos
- **Tabla 4.** Hallazgos clínicos en el grupo de pacientes de HS
- **Tabla 5.** Comparación de pacientes con y sin esteatosis hepática
- **Tabla 6.** Determinantes de HGNA. Análisis bivalente
- **Tabla 7.** Determinantes de HGNA. Análisis multivalente
- **Tabla 8.** Asociación de la HS con el riesgo de fibrosis hepática. Análisis bivalente



## RESUMEN

---

### *Antecedentes*

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica, recurrente y debilitante que se localiza en los pliegues. Recientemente se ha demostrado su asociación con la obesidad, el tabaquismo, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), la diabetes, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Por su parte, el hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos, en pacientes abstemios o con escaso consumo de alcohol. Durante la última década se ha demostrado la asociación del HGNA y la psoriasis, otra enfermedad inflamatoria cutánea crónica que comparte vías etiopatogénicas, presencia de inflamación sistémica y comorbilidades con la HS.

### *Objetivo*

Estimar la prevalencia de HGNA en pacientes con HS de nuestra área de salud y estudiar su posible asociación, comparándolo con una cohorte de pacientes sanos.

### *Metodología*

Estudio observacional, analítico, de corte transversal, con dos grupos comparativos. El primero constituido por pacientes con HS moderada o grave atendidos en la Unidad de HS del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, de entre 35 y 64 años, con al menos 5 años de evolución de su enfermedad. El grupo comparativo estaba formado por individuos sanos, sin antecedentes de ninguna enfermedad inflamatoria crónica. Se realizaron ecografías hepáticas en ambos grupos de pacientes, y se registraron variables epidemiológicas, biométricas, ecográficas y analíticas.

## **Resultados**

Se incluyeron 125 pacientes en el grupo de HS, y 120 en el grupo sin HS, apareados por sexo, edad y rangos de índice de masa corporal (IMC) (<25 ó ≥25kg/m<sup>2</sup>). Ambos grupos mostraron proporciones similares de sobrepeso u obesidad (89,6% vs 90%). En el grupo de pacientes con HS se obtuvo una prevalencia de HGNA significativamente mayor, en comparación con el grupo sano (57,6% vs 31,7%, p<0,001). En el análisis multivariante se confirmó la asociación entre el HGNA y la HS (odds ratio 2,79, intervalo de confianza del 95% 1,48-5,25; p=0.001), independientemente de la edad, el IMC, la hipertensión arterial o la hipertransaminasemia.

## **Conclusiones**

La HS se asocia al desarrollo de HGNA. Dicha asociación es independiente de la presencia de otros factores de riesgo metabólico clásicos.

**Palabras clave:** Hidradenitis supurativa, acné inversa, hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, ecografía hepática, fibrosis hepática.



## ABSTRACT

---

### **Background**

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent and debilitating inflammatory skin disease that affects the folds. Its association with obesity, smoking, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein cholesterol, diabetes, metabolic syndrome and insulin resistance has recently been demonstrated. For its part, non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is defined as the presence of steatosis in more than 5% of hepatocytes, in abstainers or patients with little alcohol consumption. During the last decade, the association of NAFLD and psoriasis, another chronic inflammatory skin disease that shares etiopathogenic pathways, presence of systemic inflammation and comorbidities with HS, has been shown.

### **Objectives**

The aim of the study was to estimate the prevalence of NAFLD in patients with HS in our Health Area and assess the association between NAFLD and HS.

### **Methods**

Observational, analytical, cross-sectional study with two comparative groups. The first constituted by patients with moderate to severe HS treated in the HS clinic of the University General Dr.Balmis Hospital of Alicante, between 35 and 64 years old, with at least 5 years of evolution of their disease. The comparative group consisted of healthy individuals with no history of any chronic inflammatory disease. Liver ultrasounds were performed in both groups of patients, and epidemiological, biometric, ultrasound and laboratory variables were recorded.

## **Results**

A total of 125 patients with hidradenitis suppurativa and 120 patients without hidradenitis suppurativa were recruited, matched for age, sex and body mass index (< 25 or  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>). Both groups presented similar proportions of overweight or obesity (89.6% vs 90%). Patients with hidradenitis suppurativa presented significantly higher prevalence of NAFLD compared with those with non-hidradenitis suppurativa (57.6% vs 31.7%,  $p < 0.001$ ). Multivariable analysis confirmed independent association between hidradenitis suppurativa and NAFLD (odds ratio 2.79, 95% confidence Interval 1.48–5.25;  $p = 0.001$ ) besides age, body mass index, hypertension and hypertransaminasaemia.

## **Conclusions**

Hidradenitis suppurativa is significantly associated with the development of NAFLD regardless of the presence of classic metabolic risk factors.

**Keywords:** Hidradenitis suppurativa, acne inversa, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, hepatic ultrasound, liver fibrosis.

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1. HIDRADENITIS SUPURATIVA

### 1.1.1 Aspectos generales

La Hidradenitis supurativa (HS) se define como una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recurrente e incapacitante, que comienza a desarrollarse en torno a la pubertad. Se caracteriza por la aparición de lesiones inflamatorias profundas y dolorosas que afectan fundamentalmente a las áreas corporales con mayor número de glándulas apocrinas, siendo la región axilar, inguinal y anogenital las más frecuentemente afectadas.<sup>1</sup> Descrita por primera vez por Velpeau en 1839; fue el cirujano francés Verneuil en 1854 quien relacionó esta enfermedad con las glándulas apocrinas; motivo por el que históricamente se ha denominado a la HS, enfermedad de Verneuil en la literatura científica.<sup>2</sup> Años más tarde, la patogenia fue atribuida a la oclusión del folículo pilosebáceo, y se relacionó con otras enfermedades cutáneas inflamatorias como el acné conglobata, la celulitis disecante del cuero cabelludo o el sinus pilonidal. En 1989 se introdujo el término acné invertido y hasta la actualidad, y de forma paralela al conocimiento sobre su etiopatogenia, la denominación de la entidad ha sido motivo de discusión en la literatura.<sup>3,4</sup>

### 1.1.2 Epidemiología

En la literatura existe una gran controversia en lo que se refiere a los datos de prevalencia de HS. La mayoría de los estudios publicados se realizaron sobre población europea o norteamericana, todos ellos con importantes diferencias metodológicas entre sí. A pesar de ello, las publicaciones suelen citar una prevalencia de entre el 1% y el 4%, acogiéndose a los datos del estudio de Jemec y colaboradores, realizado en población danesa en 1996. Este grupo calculó la prevalencia de periodo (1 año) en población no seleccionada y la prevalencia puntual en población joven, respectivamente.<sup>5</sup>

La HS se suele iniciar tras la pubertad y permanece activa hasta el final de la cuarta o quinta década de la vida. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en varones, con una ratio 3:1; oscilando los valores comunicados en algunos de los estudios más relevantes desde 2,6:1 a 3,3:1.<sup>6,7</sup> Además, se ha observado que en las mujeres con HS se produce una mejoría tras la menopausia, y por tanto son los varones los que mantienen actividad inflamatoria a partir de los 50 años.<sup>8</sup>

### **1.1.3 Etiopatogenia**

La patogenia de la HS es de carácter multifactorial, y aún en nuestros días continúa siendo motivo de investigación. El desencadenante principal en el proceso etiopatogénico parece ser la oclusión del folículo pilosebáceo, secundaria a una queratinización folicular anómala. Este hecho produce posteriormente, dilatación y desestructuración de la unidad pilosebácea, seguido de extrusión del contenido folicular a la dermis. En este momento se desencadena una reacción inflamatoria protagonizada por la llegada de células inflamatorias que liberan nuevas citocinas y perpetúan el proceso.<sup>9</sup> Además, se ha probado la existencia de un desequilibrio inmunológico en los pacientes con HS, que provoca un mal control de la respuesta inflamatoria en torno a los folículos pilosos.<sup>10</sup> Se han descrito diferentes factores promotores de la patogenia de la HS:

- *Susceptibilidad genética:* Aproximadamente el 40% de los pacientes con HS, refieren antecedentes familiares de la enfermedad. El patrón de herencia que se observa con mayor frecuencia es el autosómico dominante, y los genes implicados se localizan en los locus 1p21.1-1q25.3.<sup>11</sup> Se han comunicado mutaciones en familias con HS grave en genes que codifican subunidades de la gamma-secretasa, implicada en la vía de los receptores NOTCH. Las mutaciones descritas son de tipo inactivantes y se han localizado en los genes PSEN 1 (presenilina 1), PSENEN (potenciador de presenilina) y NCSTN (nicastrina). Estas mutaciones dan como resultado alteraciones epidérmicas y foliculares, con ausencia o alteración en la formación de las glándulas sebáceas en

estudios en ratones.<sup>12,13,14</sup> Nuestro grupo de trabajo comunicó una nueva mutación en el gen POFUT1 (Proteína O-Fucosiltransferasa 1), en un paciente con HS y Enfermedad de Dowling-Degos. Mutaciones en el gen POFUT1 se han asociado a una menor actividad de la vía de los receptores NOTCH, lo cual apoya que dicha vía esté muy implicada en la patogénesis de la enfermedad.<sup>15</sup>

- *Factor de Necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ):* Se ha demostrado un incremento de los niveles de TNF $\alpha$  y de su ARNm en biopsias de piel afectada por la enfermedad, así como en piel perilesional sana. Esta elevación se ha relacionado de forma directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad.<sup>16</sup> En biopsias de piel afectada de psoriasis, los niveles de TNF $\alpha$  también están incrementados, pero 5 veces por debajo de los encontrados en HS.<sup>17</sup>
- *Interleucina 1 (IL-1):* Al igual que ocurre con el TNF $\alpha$ , se ha demostrado una elevación de IL-1 en piel lesional y perilesional respecto a piel sana; así como unos valores de IL-1 significativamente mayores en HS que en piel psoriásica. También se ha descrito una correlación entre los niveles de IL-1 y la gravedad de la clínica.<sup>18</sup> La IL-1 es una interleucina que se ha implicado en múltiples enfermedades autoinflamatorias, como los síndromes SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis), PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné), PAPASH (artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso, HS) y PASH (pioderma gangrenoso, acné, HS), de los que la HS forma parte.
- *Microbioma y biofilm:* Se define microbioma como el conjunto de microorganismos que viven en el ser humano de forma simbiótica. Desde hace unos años, el estudio del microbioma ha llevado a relacionar sus alteraciones con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y también enfermedades inflamatorias cutáneas crónicas como la HS o la psoriasis.<sup>19,20</sup> Por otro lado, se ha demostrado la presencia del biofilm en los folículos pilosos y en los sinus de los trayectos fistulosos de la HS.<sup>21</sup>
- *Factores endocrinológicos:* En un primer momento se sugirió que debía existir un estado de hiperandrogenismo, dado el predominio femenino

de la enfermedad, los brotes en relación con la menstruación, el inicio durante la pubertad y la mejoría tras embarazo o menopausia. Sin embargo, los estudios analíticos hormonales que se han llevado a cabo hasta el momento no refrendan esta hipótesis.<sup>22,23</sup>

- *Obesidad*: Se considera un factor tanto agravante como desencadenante; ya que conlleva una mayor irritación mecánica, oclusión y maceración.<sup>24</sup>
- *Síndrome metabólico*: Se relaciona de forma estadísticamente significativa con la HS, al igual que con otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas.<sup>24</sup>
- *Tabaco*: En los diferentes estudios epidemiológicos se estima que entre un 70% y un 89% de los pacientes afectados de HS son fumadores.<sup>22, 23, 25</sup> La nicotina del tabaco parece estimular la producción de IL-10, que a su vez se relaciona con la disfunción de la vía de señalización de la secretasa y NOTCH.<sup>26</sup> Además existe evidencia de que la nicotina favorece la hiperplasia del epitelio folicular y su oclusión.<sup>27, 28</sup>
- *Factores externos*: tanto la depilación como el uso de desodorantes provocarían una irritación que jugaría un papel como exacerbantes de la enfermedad. Del mismo modo la ropa ajustada genera fuerzas de cizallamiento y fricción que provocan la rotura de los folículos y con ello la aparición de lesiones.<sup>24, 29</sup>
- *Fármacos*: Se han comunicado brotes de repetición de HS en pacientes en tratamiento con isotretinoína, anticonceptivos orales o litio.<sup>24</sup> También se han descrito casos de HS-paradójica en pacientes en tratamiento con anti-TNF $\alpha$ .<sup>30</sup>

#### **1.1.4 Características clínicas**

La HS es una entidad con marcado polimorfismo en la que se han descrito numerosas manifestaciones clínicas.<sup>31</sup> La enfermedad se manifiesta clínicamente por la aparición de nódulos dolorosos, abscesos y/o fístulas o túneles que cursan de forma recurrente, afectando a las áreas intertriginosas corporales. Las localizaciones más frecuentemente afectadas son las axilas, la región inguinal y el área genital. Otros

territorios en los que se observan lesiones son la región mamaria, las nalgas, la cara interna de los muslos, el pliegue abdominal, la espalda, la región retroauricular y el área facial. En el caso de los varones se pueden observar lesiones en localizaciones atípicas como la espalda, la nuca y la región retroauricular, de forma más frecuente que en las mujeres. Los síntomas predominantes son el dolor, el picor y la secreción maloliente. En la mayoría de los casos de HS encontramos además pápulas y pústulas foliculares (foliculitis) y/o quistes epidermoides. La HS puede cursar a brotes, alternando fases de actividad de la enfermedad y fases de latencia, o bien progresar a un estado inflamatorio crónico con formación de trayectos fistulosos, fibrosis dérmica y cicatrización aberrante. Tanto las cicatrices axilares o inguinales queloides “en puente” o “en cuerda”, como los dobles comedones son considerados lesiones definitorias de HS. Las cicatrices atróficas, en panal de abejas, o en malla también son muy características de esta entidad.<sup>32, 33</sup>

Por otro lado, el inicio precoz de la HS se ha relacionado con una mayor susceptibilidad genética y una mayor extensión de la enfermedad.<sup>34-35</sup>

Algunos pacientes con HS de localización anogenital pueden presentar lesiones propias de la enfermedad en el canal anal (30 de 132 pacientes en un estudio).<sup>36</sup> La HS en el canal anal se encuentra superficial al esfínter interno y comienza en los dos tercios inferiores del canal, distal a la línea dentada (la zona de transición del epitelio cilíndrico al epitelio escamoso). Esto se corresponde con la distribución de las glándulas apocrinas y los folículos pilosos en el canal anal. Ante este tipo de lesiones se debe considerar la posibilidad de Enfermedad de Crohn o de un absceso fistuloso.<sup>37</sup>

Se han descrito 3 fenotipos de pacientes con HS:<sup>38</sup>

- Pacientes LC1 (axilo-mamaria): se caracterizan por tener lesiones en axilas y mamas y mayor riesgo de cicatrices hipertróficas. (Figura 1)
- Pacientes LC2 (folicular): la enfermedad se localiza en orejas, tórax, espalda y piernas; y asocia lesiones foliculares (comedones, sinus pilonidal, acné grave...). Este fenotipo es más frecuente en varones fumadores, y su enfermedad es más grave. (Figura 2)

- Pacientes LC3 (glútea): se caracteriza por afectar a zona glútea predominantemente, por la presencia de pápulas y foliculitis, menor prevalencia de obesidad y menor gravedad. (Figura 3)



Figura 1. Fenotipo paciente LC1 (axilo-mamaria)



Figura 2. Fenotipo paciente LC2 (folicular). Paciente que asocia lesiones de acné queiloideo en cuero cabelludo



Figura 3. Fenotipo paciente LC3 (glútea) Miguel Hernández

En 2015, Van der Zee y Jemec<sup>39</sup> cuestionaron la clasificación fenotípica de Canoui-Poitrine basándose en su experiencia clínica, y propusieron una nueva clasificación:

- Fenotipo regular: Los pacientes con HS regular son aquellos que cumplen todos los criterios diagnósticos. Los autores consideran que este es probablemente el subtipo más común, y todos los pacientes con HS que carecen de otras características específicas pertenecen a esta categoría.
- Fenotipo forúnculo-friccional: Estos pacientes padecen generalmente sobrepeso u obesidad; se caracterizan por la presentación de múltiples nódulos profundos

y abscesos en sitios expuestos a una mayor fricción, como el abdomen, los muslos y las nalgas. La formación de túneles y fístulas en estas áreas es inusual.

- Fenotipo foliculitis cicatricial: Estos pacientes presentan, además de la clínica típica de la HS regular, pústulas, quistes, nódulos superficiales, cicatrización cribiforme y doubles comedones. Estas lesiones se observan con frecuencia en glúteos, región inguinal y región púbica. La formación de túneles y fístulas en estas localizaciones suele ser infrecuente, pero no la inflamación de las lesiones más pequeñas y superficiales. Son pacientes, por lo general, fumadores y con sobrepeso.
- Fenotipo conglobata: Se caracterizan por la formación de quistes y lesiones de acné conglobata, que afecta a la espalda y la región facial especialmente. En este fenotipo suelen existir antecedentes familiares de la enfermedad, y van a ser formas moderadas-graves de la enfermedad (Hurley II a III). Es más frecuente en varones sin sobrepeso.
- Fenotipo sindrómico: En este subgrupo la HS va acompañada de otras manifestaciones inflamatorias, como el pioderma gangrenoso, la artritis, el acné...
- Fenotipo ectópico: Este fenotipo se propuso por la existencia de una forma de HS que involucra la región facial.<sup>40</sup>

### **1.1.5 Aspectos histológicos**

Aunque inicialmente la HS fue considerada una patología de las glándulas apocrinas, desde hace más de tres décadas se ha definido como una enfermedad centrada en el epitelio folicular.<sup>41</sup> La HS se considera hoy en día una enfermedad folicular. Von Laffert y colaboradores describieron los hallazgos histológicos de 60 biopsias de pacientes con HS y observaron hiperqueratosis folicular en el 82% de las mismas. En el 77% de las muestras existía hiperplasia epitelial folicular y en el 68% perifoliculitis. Estos datos histológicos parecen preceder a la rotura folicular. Otros

hallazgos relevantes son, la presencia de un infiltrado subepidérmico de células inflamatorias en las áreas de epidermis interfolicular (presente en el 78% de las muestras) y una hiperplasia epidérmica psoriasiforme con crestas epidérmicas (en el 58% de las biopsias analizadas) (Figura 4).<sup>42,43</sup> El infiltrado inflamatorio perifolicular estaba constituido por linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas e histiocitos. En la inmunohistoquímica se apreció la presencia de linfocitos T CD8 positivos con importante foliculotropismo y epidermotropismo. En otros estudios se ha demostrado un incremento en el número de mastocitos en la dermis en lesiones iniciales y en piel perilesional, que podría explicar en parte el prurito que refieren muchos pacientes.<sup>44</sup> Respecto a la evolución histológica de la enfermedad, Dunstan y colaboradores<sup>41</sup> han propuesto recientemente el siguiente esquema de progresión: las lesiones de HS comenzarían con una hiperplasia de la vaina externa de la raíz infundibular. Desde este infundíbulo, las ramificaciones hiperplásicas del epitelio se extenderían hacia los tejidos blandos adyacentes. A medida que evolucionan las lesiones, se formarían quistes queratinizados y de estos quistes, se constituirían nuevas ramificaciones en las cuales se formaría una luz dando lugar a túneles cornificados. (Figura 5) Aunque la inflamación leve puede ocurrir en todas las etapas de desarrollo, se ha asociado a una ruptura en el quiste o la pared de la fístula, que conlleva la extrusión de bacterias y desechos queratinizados luminales. Si existe una inflamación intensa, los quistes pueden ser destruidos y las prolongaciones epiteliales necróticas dan como resultado la formación de túneles mínimamente revestidos de epitelio, o sin epitelio. La respuesta inflamatoria asociada a la HS es extremadamente heterogénea. Está compuesta de neutrófilos, numerosos linfocitos T CD4+ y células T CD8+, así como abundantes células B CD20+, células plasmáticas, monocitos/macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y mastocitos. Es más intensa alrededor de los quistes rotos. La alteración inicial en la ruptura del quiste se caracteriza por una infiltración de neutrófilos que se extienden hacia la luz de un quiste queratinizado que ocasionalmente contiene bacterias Gram+. Desde una perspectiva histológica, la respuesta inflamatoria en la HS representa una activación de toda la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, en reacción a la formación de quistes, y túneles infiltrantes que se rompen, liberando continuamente fragmentos de queratina inmunogénica y bacterias comensales.<sup>41, 45</sup>

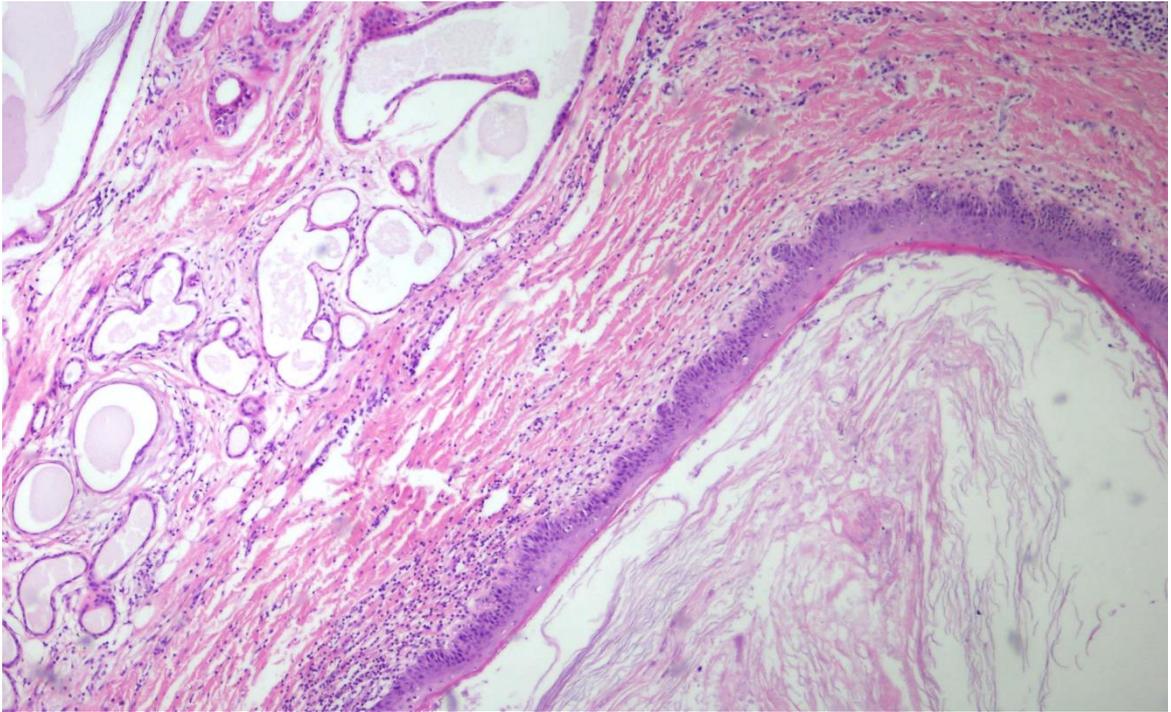


Figura 4. Imagen histológica de HS. En la zona inferior derecha se observa la pared de un quiste de tipo epidermoide, con epitelio plano poliestratificado y queratina laminar. Asocia un infiltrado inflamatorio polimorfo en periferia. Además, se observan glándulas apocrinas en la zona superior derecha, sin desestructuración.

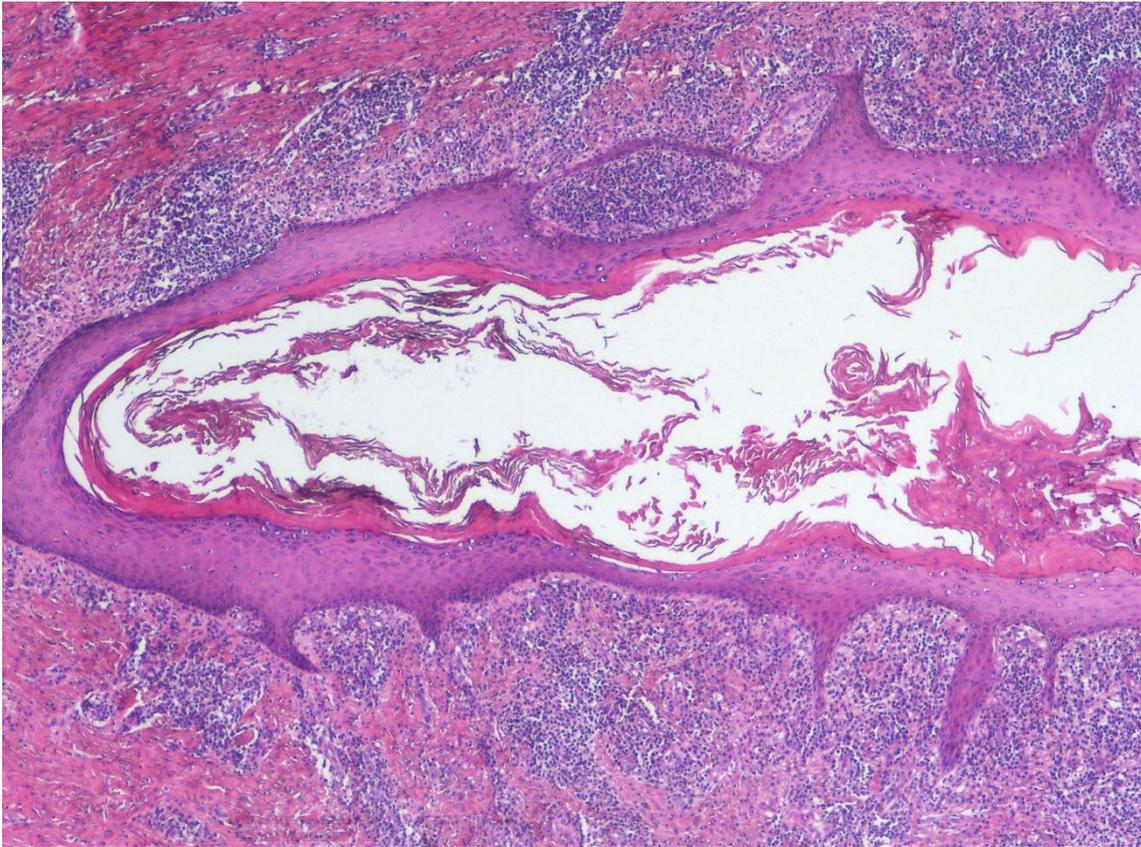


Figura 5. Imagen histológica de HS. Se observa un trayecto fistuloso tapizado por un epitelio escamoso de probable origen folicular, con queratina en su interior. En la periferia se objetiva un infiltrado inflamatorio crónico.

### **1.1.6 Modelos de clasificación de gravedad de la enfermedad**

En las últimas décadas, el creciente interés por el estudio de la HS, ha llevado a la definición de varios modelos de clasificación y estadificación de la enfermedad, que ayudan al manejo práctico de los pacientes en consulta, así como a una valoración más exhaustiva de la respuestas a nuevos fármacos en los ensayos clínicos. Algunos de estos modelos de clasificación son cualitativos (estadificación de Hurley) y otros cualitativos y dinámicos (como la estadificación de Sartorius, Sartorius modificada, el *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*, o el *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, entre otros). Ingram y colaboradores<sup>46</sup> llevaron a cabo un estudio de todos los instrumentos de clasificación de la enfermedad, y los subclasificaron en aquellos definidos por el médico y los definidos por el paciente.

### **1.1.6.1 Modelos de clasificación de gravedad de la HS definidos por el médico:**

- ***Estadificación de Hurley***<sup>47-48</sup>

Esta clasificación de la gravedad de la HS fue propuesta en 1989 por Hurley, constituyendo el primer modelo de clasificación de la enfermedad. Se divide en 3 niveles de gravedad. Actualmente, es la clasificación más utilizada en la práctica clínica habitual, dada su rapidez de uso y su sencillez. Entre sus limitaciones se encuentra el hecho de que valora lesiones propias de la enfermedad que son fijas y no varían con el paso del tiempo ni con tratamientos farmacológicos, como las cicatrices y las fístulas. Además, se trata de una clasificación estática (no se modifica en cada valoración del paciente), y es de tipo cualitativo (no tiene en cuenta el número de localizaciones afectadas, ni el número de lesiones activas en cada área). Estas características la convierten en una clasificación poco útil para evaluar la respuesta terapéutica. (Anexo2)

- ***Puntuación de Sartorius (Hidradenitis Suppurativa Score o Sartorius Score)***

Sartorius y colaboradores<sup>49, 50</sup> propusieron una clasificación nueva de la HS. Ha sido modificada hasta en 5 ocasiones tanto por los propios autores, como por expertos en el abordaje clínico de la enfermedad como Revuz, o con el objetivo de lograr una mejor herramienta de valoración en el contexto de ensayos clínicos.<sup>51-54</sup> En la puntuación de Sartorius original, se valoraban de forma aislada cada una de las áreas afectadas por la HS, y se otorgaba una puntuación a cada lesión, así como a la distancia entre dos lesiones relevantes y al hecho de que éstas estén separadas por piel sana. El sumatorio de todos esos factores daba una puntuación global. En la modificación de Sartorius, se simplifica dicha puntuación y se enfoca a la presencia de lesiones inflamatorias, con la intención de utilizarla para evaluar mejor la respuesta terapéutica. La puntuación de Sartorius modificada tiene en cuenta las áreas afectadas, el número y tipo de lesiones de HS en cada región, la distancia entre las 2 lesiones más relevantes y la presencia de piel sana entre ellas; pero se centra en el recuento de lesiones activas, inflamatorias (nódulos y fístulas) en axilas, ingles y glúteos. Se realiza, por tanto, una estimación por regiones y se obtiene una puntuación por área y una general.

Se ha estudiado la variabilidad interobservador en la puntuación de Sartorius modificada, y se ha demostrado que es baja y además se correlaciona positivamente con la presencia de factores de riesgo y con otras mediciones de gravedad.<sup>55</sup> Su utilidad se ve mermada en casos graves, en los que las lesiones separadas acaban confluyendo y es difícil el correcto contaje de las lesiones. Además, la realización de esta escala consume una cantidad considerable de tiempo, por lo que resulta poco útil en la práctica clínica habitual.

El Sartorius score modificado por Revuz es similar al anterior, con la salvedad de que mantiene la valoración del área perineal y pectoral e incluye las cicatrices hipertróficas en su puntuación.<sup>53</sup> (Anexo 3)

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

Se utiliza, sobre todo, para evaluar la respuesta terapéutica en el contexto de ensayos clínicos. Trata de clasificar la gravedad de la enfermedad en categorías. Valora el total de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y no inflamatorios presentes. El *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HS-PGA) se corresponde con el anexo 4. Es una herramienta sencilla, rápida y dinámica; y permite hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Su limitación principal es el hecho de que evalúa la afectación de forma global, sin discernir entre las áreas afectadas.<sup>56</sup> (Anexo 4)

- *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)*

Este sistema de clasificación de la HS, surgió motivado por la necesidad de contar con una herramienta validada para la evaluación dinámica de la gravedad de la HS. El grupo de trabajo de Zouboulis y colaboradores<sup>57</sup> convocó a los miembros de la *European Hidradenitis Suppurativa Foundation* (EHSF) a un procedimiento de votación DELPHI, que lograra consensuar un sistema de puntuación de gravedad inicial. El IHS4 toma en cuenta el número de lesiones cutáneas y el subtipo de lesiones; estableciendo 3 subtipos de gravedad de la HS: leve, moderada y grave (Anexo 5). Contabiliza el número de nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas drenantes. Cada nódulo inflamatorio suma 1

punto, cada absceso 2 puntos y cada fístula drenante 4 puntos. Consideran nódulo inflamatorio a aquella lesión sobreelevada, tridimensional, redonda e infiltrada, con un diámetro de >10mm. El absceso, aquella masa dolorosa, fluctuante, con un diámetro >10mm, pero rodeada de un área eritematosa. Una fístula drenante, como una masa longitudinal, sobreelevada y sensible a la palpación, fluctuante, de longitud y profundidad variables que termina en la superficie de la piel y puede exudar líquido purulento. La puntuación IHS4 se obtiene del sumatorio del número de nódulos multiplicado por 1, más el número de abscesos multiplicado por 2, más el número de fístulas drenantes multiplicado por 4. Una puntuación de 3 o menos es una HS leve, una puntuación IHS4 de entre 4 y 10 se considera HS moderada y una puntuación de 11 o más, una HS grave.

- *Respuesta clínica en HS (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)*

No se trata exactamente de un modelo de clasificación, sino más bien de un parámetro de medición de la respuesta terapéutica. Se desarrolló específicamente para los ensayos clínicos de adalimumab en HS. Permite cuantificar la gravedad de la enfermedad y determinar un objetivo clínico. El *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) se define como la reducción del 50% del recuento de lesiones activas (abscesos y nódulos inflamatorios), sin incremento del número de lesiones abscesificadas ni fístulas drenantes respecto a la situación basal (Anexo 6).<sup>58</sup> Su principal ventaja es la rapidez de utilización, y es una herramienta mucho más objetiva que las previas para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que tiene en cuenta únicamente lesiones inflamatorias activas, y no aquellas que son estáticas como las cicatrices.

Como hemos podido observar existen varios instrumentos de evaluación de la gravedad de la enfermedad en HS, que son definidos por el médico. Thorlacius y colaboradores llevaron a cabo un estudio para investigar la fiabilidad y el grado de concordancia entre evaluadores de las diferentes escalas de valoración de HS. Diseñaron un estudio prospectivo en el que 12 dermatólogos experimentados evaluaban a 24 pacientes con HS mediante 9 instrumentos de medida, entre los que se encontraban los

modelos señalados previamente. Estos autores demostraron una buena confiabilidad interobservador en la valoración Hurley en áreas concretas de afectación. Sin embargo, el resto de las escalas demostraron una variabilidad interobservador muy alta.<sup>59</sup> Luego, salvo el HiSCR y el IHS4 no hay ningún modelo de evaluación de gravedad de la HS que ofrezca datos de validación suficientes, pese a que se utilicen en práctica clínica habitual.

#### **1.1.6.1 Modelos de clasificación de gravedad de la HS definidos por el paciente:**

Dado que la HS es una enfermedad crónica, incapacitante y muy debilitante, va a afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Así mismo, por las características inherentes de las lesiones de HS, los pacientes van a presentar dolor y prurito. Es por ello esencial, evaluar dichas variables, para obtener una visión global de la gravedad de la enfermedad. A continuación, se describen algunas de las herramientas basadas en la percepción de los pacientes para describir la actividad de la enfermedad:

- *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

En 1994, se elaboró un cuestionario sencillo, para su uso en práctica clínica dermatológica habitual, en el que se preguntaba a los pacientes con diferentes enfermedades de la piel sobre el impacto de las mismas y su tratamiento, en sus vidas. Dicho cuestionario fue validado y hoy en día es una herramienta esencial para evaluar la afectación de la calidad de vida de nuestros pacientes.<sup>60</sup> Para su uso en castellano, se realizó una adaptación transcultural al español, que aparece reflejada en el Anexo 7.<sup>61</sup> El cuestionario DLQI es un instrumento simple, sensible y compacto, que consta de 10 preguntas referidas a los últimos siete días. Cada una de las preguntas del cuestionario incluye cuatro posibles respuestas: “muchísimo”, “mucho”, “un poco”, “no, en absoluto”, con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0 respectivamente; existiendo también la posibilidad de marcar la pregunta como “no procede”. Los dominios de salud incluidos en el cuestionario son: síntomas y percepciones (preguntas 1 y 2), actividades diarias (preguntas 3 y 4), trabajo y estudio (pregunta 7), relaciones interpersonales incluyendo

sexualidad (preguntas 8 y 9) y tratamiento de la enfermedad (pregunta 10). La suma de las puntuaciones de todas las preguntas proporciona un valor global agregado que va de 0 a 30, de tal forma que cuanto mayor es la puntuación, mayor es el impacto sobre la calidad de vida del paciente. El cuestionario puede ser completado sin dificultad por personas de diferentes edades y nivel intelectual. El tiempo medio en completar el cuestionario es de entre 1 y 3 minutos, y se ha descrito una proporción de cuestionarios con alguna omisión del 2%.<sup>60</sup>

- *Instrumento HSQoL-24 (Hidradenitis Suppurativa Quality of Life 24) para evaluar calidad de vida en pacientes con HS*

El cuestionario HSQoL-24 es la primera herramienta autoadministrada a los pacientes para evaluar específicamente la calidad de vida en HS en español (Anexo 8). Los ítems se agrupan en 6 dominios: psicosocial, económico, laboral, relacional, personal y clínico. Es un cuestionario sencillo de responder y fácil de puntuar por parte de los facultativos. Se realizó un estudio por un grupo de trabajo español que demuestra su fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio.<sup>62, 63</sup>

La puesta en práctica de este cuestionario en vida real se ha descrito recientemente en un estudio de evaluación de calidad de vida en pacientes con HS, medido con el instrumento HSQoL-24. El nivel de deterioro de la calidad de vida se correlacionó positivamente con el número de áreas corporales afectadas y la duración de la enfermedad, mientras que la edad de los pacientes al inicio de la enfermedad se correlacionó negativamente con el HSQoL-24. A través de este estudio el cuestionario HSQoL-24 se posiciona como una herramienta confiable y específica de HS para medir la calidad de vida en los pacientes con HS en la práctica clínica real.<sup>64</sup> Desafortunadamente, aun no se ha consensuado a nivel mundial un único indicador de la calidad de vida específico para la HS, por lo que en la mayoría de las publicaciones se sigue empleando el DLQI, una herramienta mucho más genérica y por tanto menos específica.

- *Escala visual analógica de dolor (EVA Dolor)*

Esta escala permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre observadores. En el lado izquierdo se sitúa la ausencia

de dolor y en el lado derecho la mayor intensidad de dolor posible. Se solicita al paciente que marque en la línea el punto que reproduzca la intensidad de su dolor.<sup>65</sup> (Anexo 9)

- ***Escala visual analógica de picor (EVA Picor)***

Del mismo modo, esta escala permite medir la intensidad del prurito que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del prurito. En el lado izquierdo se sitúa la ausencia de prurito y en el lado derecho la mayor intensidad de prurito posible. Se solicita al paciente que marque en la línea el punto que reproduzca la intensidad de su picor.<sup>66</sup> (Anexo 10)

### **1.1.7 Comorbilidades**

En las últimas décadas el interés por el estudio de la HS ha llevado a comunicar su asociación con una serie de comorbilidades tanto físicas como mentales. Las enfermedades notificadas con mayor frecuencia asociadas a la HS son el síndrome metabólico, la depresión, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal (especialmente la enfermedad de Crohn). Actualmente se desconoce si estas alteraciones inflamatorias extracutáneas tienen lugar antes que la manifestación cutánea de la HS, de forma secundaria a las lesiones de piel o si por el contrario únicamente se trata de una asociación casual. Algunas de las entidades asociadas a la HS, se han vinculado de forma directa con la etiopatogenia de la enfermedad, como la obesidad y el síndrome metabólico.<sup>67</sup>

- ***Enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo***

A lo largo de los últimos años se ha demostrado que padecer HS confiere un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, debido a su asociación con múltiples factores de riesgo cardiovascular.<sup>68</sup> La HS se ha asociado de forma estadísticamente significativa en el metaanálisis de Tzellos y colaboradores<sup>69</sup> con: la obesidad [Odds Ratios (OR) 3.45, Intervalo de confianza (IC) 95%, 2.20-5.38, P<0.001], la obesidad central (OR 2.97, IC 95% 1.41-6.25, P=0.004), el hábito tabáquico activo (OR

4.34, IC 95% 2.48-7.60,  $P < 0.001$ ), los antecedentes de tabaquismo (OR 6.34, IC 95% 2.41-16.68,  $P < 0.001$ ), la hipertrigliceridemia (OR 1.67, IC 95% 1.14-2.47,  $P = 0.009$ ), unos valores bajos de HDL (OR 2.48, IC 95% 1.49-4.16,  $P < 0.001$ ), la diabetes mellitus (OR 2.85, IC 95% 1.34-6.08,  $P = 0.007$ ) y el síndrome metabólico (OR 2.22, IC 95% 1.62-3.06,  $P < 0.001$ ). Este metaanálisis llegó a la conclusión de que los factores de riesgo cardiovascular aparecen en una tasa significativamente mayor en los pacientes con HS, en comparación con los controles sanos de los estudios observacionales que se incluyeron. La hipertensión arterial (HTA), la taquicardia y la aterosclerosis subclínica se consideran también factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y se han relacionado con la HS.<sup>70-71</sup> En un reciente metaanálisis, se ha determinado una proporción significativamente mayor de accidentes cerebrovasculares en los casos de HS en comparación con los controles (OR 1,74 IC 95% 1,45-2,09;  $p < 0.00001$ ), lo que demuestra que las probabilidades de accidente cerebrovascular están aumentadas en pacientes con HS.<sup>72</sup> Por el contrario, la fibrilación auricular y la enfermedad arterial periférica no se han asociado con tener HS.<sup>73, 74</sup>

Respecto a los eventos cardiovasculares mayores, en el metaanálisis de Joseph Bailey y colaboradores<sup>75</sup>, se confirmó que los pacientes con HS tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio ( $p < 0.001$ ) en el análisis combinado de los estudios de cohortes incluidos en el metaanálisis. Los autores no pudieron determinar la magnitud del aumento de riesgo debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. La hipótesis que podría sustentar esta asociación entre HS y eventos adversos cardiovasculares mayores sería la inflamación crónica. Los pacientes con HS tienen niveles reducidos de células progenitoras endoteliales circulantes que se encargan de proteger el endotelio vascular, y además presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias (interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-23 y TNF- $\alpha$ ), que promueven la aterosclerosis y la trombosis.<sup>76</sup>

#### ▪ **Enfermedad renal**

La disfunción renal, que se define como la presencia de hiperfiltración glomerular y proteinuria, puede desarrollarse en los pacientes con HS. Su mecanismo aún no está bien dilucidado, pero se sospecha que un daño de la membrana basal glomerular podría

justificar la aparición de esta disfunción.<sup>77</sup> La concurrencia de amiloidosis renal en los pacientes con HS, aunque se ha descrito de forma clásica, es rara.<sup>78</sup>

#### ▪ **Alteraciones endocrinológicas**

Las principales comorbilidades de la HS son la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La prevalencia del SOP en pacientes con HS se ha estimado entre el 4% y el 12,5%.<sup>79, 80</sup> Las pacientes con HS tienen el doble de probabilidades de desarrollar SOP en comparación con las mujeres sanas, y las probabilidades se incrementan en aquellas pacientes que padecen obesidad y/o diabetes.<sup>81</sup>

La prevalencia de DM tipo 2 en HS es más alta que en la población general. Su estimación oscila en un amplio rango que va del 10,6% al 24,8%, debido a las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios de prevalencia.<sup>82-84</sup> Existe evidencia de que los pacientes con HS no diabéticos, presentan una mayor prevalencia de glucosa en ayunas alterada y de resistencia a la insulina. Uno de estos estudios fue publicado por un grupo de trabajo español, en el que señalan la HS como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones endocrinas.<sup>85</sup>

#### ▪ **Enfermedades inmuno-mediadas**

La tendencia actual es considerar a la HS como una enfermedad inflamatoria sistémica, que puede asociarse a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la espondiloartropatía axial (EA) y ciertos síndromes autoinflamatorios.<sup>68</sup> Los mecanismos etiopatogénicos que explicarían estas asociaciones aún no se comprenden completamente, pero dichas relaciones tienen importantes implicaciones clínicas y terapéuticas.

La EII se ha relacionado con la HS en una serie de estudios de grandes cohortes de pacientes.<sup>86, 87</sup> El riesgo relativo de HS es casi nueve veces mayor en pacientes con EII que en la población general, según el estudio de Yadav y colaboradores.<sup>88</sup> La forma cutánea de la EII, en concreto la Enfermedad de Crohn (EC), es uno de los diagnósticos diferenciales de la HS perineal y perianal. Aquellos pacientes con EII e HS tienen una enfermedad más grave y mayores tasas de tabaquismo en comparación con los controles sin HS.<sup>87</sup>

La artropatía también se ha asociado a la HS clásica, y la que se incluye dentro de los síndromes inmunomediados.<sup>89-92</sup> La prevalencia de EA en HS varía mucho en las distintas publicaciones. El estudio prospectivo que incluyó un mayor número de pacientes (n=640) estimó una prevalencia de HS en pacientes con EA del 3,7%, basándose en los criterios de la *European Spondyloarthritis Study Group*.<sup>90</sup> Dos estudios de menor tamaño muestral (n=416 y 39), estimaron una prevalencia más elevada; del 28,2% y mayor del 50%, respectivamente. Esto pudo deberse a un diseño del estudio diferente (transversal vs prospectivo), y a los criterios diagnósticos utilizados (uno se basó en los datos informados por los propios pacientes, lo cual podría explicar la prevalencia >50%).<sup>89, 91</sup> Las características de la EA asociada a la HS siguen estando poco definidas.<sup>89</sup>

Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa la asociación bidireccional entre la HS y la artritis reumatoide (AR). Compararon pacientes con HS (n=6779) con sujetos control (n=33260), emparejados por edad, sexo y etnia, con respecto a la incidencia de AR y la prevalencia de AR preexistente. La prevalencia de AR fue mayor entre los pacientes con HS en relación con los controles (0,5% vs 0,3% respectivamente; p=0,019). Las probabilidades de ser diagnosticado de HS fueron 1,6 veces mayores en pacientes con antecedentes de AR (OR totalmente ajustada, 1,66; IC 95 %, 1,11–2,49; p=0,014). La tasa de incidencia de AR de nueva aparición se estimó en 4,3 (IC 95 %, 2,5–6,8) y 2,4 (IC 95 %, 1,8–3,2) casos por 10 000 años-persona entre pacientes con HS y controles, respectivamente. El riesgo de AR fue comparable entre los pacientes con HS y los controles (CRI totalmente ajustado, 1,45; IC 95 %, 0,77–2,72; p=0,249). En comparación con otros pacientes con HS, aquellos con HS y AR comórbida presentaban mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia.<sup>93</sup>

La conexión entre la HS y otras enfermedades dermatológicas inmunomediadas, como el acné conglobata, los quistes pilonidales, el pioderma gangrenoso, la alopecia areata y el vitíligo se han sugerido en varias publicaciones.<sup>68, 94, 95</sup> La más relevante para el trabajo que nos ocupa y con la que comparte características etiopatogénicas<sup>96</sup>, comorbilidades y tratamientos es la psoriasis; una enfermedad inflamatoria crónica cutánea que también se ha asociado con la HS.<sup>97-99</sup> En un estudio reciente, retrospectivo realizado por Pinter y colaboradores<sup>100</sup>, en el que estudiaban una serie de pacientes con

psoriasis e HS intercurrente, describieron que aquellos pacientes con HS como primera enfermedad mostraron una forma de HS significativamente más grave, en comparación con los pacientes cuyo primer diagnóstico fue la psoriasis. La comorbilidad más frecuente en los pacientes estudiados fue la obesidad (64,3%; IMC medio: 32,2), seguida de alteraciones psiquiátricas (25%) y artritis psoriásica (21,4%).

#### ▪ **Neoplasias**

La asociación entre HS y cáncer, o viceversa, es hoy en día un tema en debate. En un estudio retrospectivo (n=2119) se describe un incremento significativo de los casos de cáncer de piel no melanoma, cáncer orofaríngeo y hepatocarcinoma primario en la cohorte de pacientes con HS; sin embargo, el número de casos de cada tumor sólido fue bajo.<sup>101</sup>

El carcinoma escamoso es el principal subtipo de cáncer de piel informado en pacientes con HS, incluyéndose aquellos que surgen sobre lesiones de HS inflamatorias de larga duración.<sup>102-106</sup> Además de la inflamación crónica, el tabaquismo parece estar muy implicado en el desarrollo de enfermedades malignas sobre piel previamente lesionada.<sup>107</sup> La implicación clínica y pronóstica que tiene el desarrollo de un carcinoma epidermoide sobre lesiones de HS previas es mucho mayor que en cualquier otra localización. Dado que los pacientes con HS pueden ignorar su afección durante meses o años, es común que se retrase el diagnóstico. Además, existe una dificultad sobreañadida que es diferenciar una manifestación clínicamente nueva de la enfermedad crónica de HS, de una transformación maligna. Otro problema es la diseminación oculta del carcinoma epidermoide a lo largo de los trayectos sinusales subcutáneos, ya que la enfermedad puede ser mucho más extensa de lo que la apariencia externa puede sugerir. En consecuencia, cuando las biopsias son demasiado superficiales, existe riesgo de detectar sólo una hiperplasia pseudoepiteliomatosa atípica. Respecto al tratamiento de este tipo de lesiones malignas, se recomienda el tratamiento quirúrgico con una escisión grande y profunda, para evitar recaídas locales. Cuando sea posible, se debe recomendar un margen mínimo de 2 cm. La resonancia magnética puede ser útil para establecer la verdadera extensión de la enfermedad antes de la cirugía. Del trabajo de Lavogiez<sup>107</sup> se deduce que el comportamiento clínico del carcinoma epidermoide en HS puede ser agresivo, con invasión local y metástasis a

distancia. En la revisión de la literatura, el 57 % de los pacientes con seguimiento fallecieron en menos de 2 años. Aunque la HS puede involucrar múltiples áreas de pliegues, la degeneración maligna ocurre principalmente en la zona perianal o perineal; área que sugiere un papel para un cofactor regional, como las bacterias o virus. Se sabe que el virus del papiloma humano (VPH) juega un papel importante en la patogénesis del carcinoma escamoso mucoso y cutáneo, ya que previene la apoptosis, lo que permite una continua replicación del ADN viral. La proteína HPV E6 dirige a p53 hacia la degradación proteosómica mientras que la proteína viral E7 se une a la proteína del retinoblastoma y promueve su ubiquitinación, lo que resulta en una inhibición de la apoptosis y en la pérdida de un punto de control crucial del ciclo celular, respectivamente.<sup>108</sup> Flores et al.<sup>109</sup> observó una correlación positiva significativa de la carga viral del VPH-16 entre sitios anatómicos proximales a la región anogenital de los hombres, lo que sugiere una posible autoinoculación en pacientes masculinos con HS y HPV, facilitada por la humedad y la higiene inadecuada debido al dolor crónico en el área afectada. Las tasas de incidencia de infección por HPV y sus manifestaciones cutáneas son mayores en pacientes con HS en comparación con la población general, incluso cuando se controlan todos los demás factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Este descubrimiento puede deberse en parte a la propensión a la recurrencia o exacerbación de la infección por VPH después del inicio de anti-TNF $\alpha$ . Si bien la infección por VPH es el factor de riesgo más controvertido para el desarrollo de carcinomas epidermoides en pacientes con HS, al tratarse de un factor modificable, algunos autores abogan por la vacunación contra el HPV de todos los pacientes con HS.<sup>110</sup>

En el caso del cáncer hematológico, la evidencia actual no permite mostrar una clara asociación. Existen únicamente informes de casos y revisiones de historias clínicas. En el estudio retrospectivo de Lapins y colaboradores<sup>101</sup>, no se detectó un incremento significativo del riesgo de enfermedad maligna hematopoyética en HS. En un estudio transversal llevado a cabo por Tannenbaum y colaboradores<sup>111</sup>, se encontraron tasas más altas de linfomas malignos en el grupo de HS que en el grupo control.

- ***Trastornos psiquiátricos y alteraciones de la conducta***

Los pacientes con HS sufren estigmatización social significativa, disfunción sexual grave y baja autoestima.<sup>112-114</sup> También se ha detectado un mayor riesgo de desarrollar uno o más trastornos psiquiátricos/psicológicos, entre los que se incluyen la depresión, la ansiedad, la psicosis, los trastornos de personalidad, los trastornos adaptativos y los trastornos del desarrollo.<sup>115-117</sup> Todos ellos producen una merma de la calidad de vida de los pacientes. La depresión es una alteración psiquiátrica muy prevalente en HS, y se ha correlacionado con la ansiedad y la disfunción sexual.<sup>118-122</sup> Un reciente meta-análisis, que engloba 4 estudios, con un total de 86151 pacientes con HS y 114.5779.054 controles sanos, detectó una asociación entre la HS y el suicidio (OR 2,24, IC 95% 1,35-3,71, P=0.002).<sup>123</sup> En otro metaanálisis reciente, elaborado por Patel y colaboradores<sup>124</sup> (Patel et al., 2020), se incluyeron 27 estudios. La prevalencia de depresión (26,6% vs 6,6%) y ansiedad (18,1% vs 7,1%) fueron mayores en personas con HS que en población sin HS. La HS se asoció con un uso más abusivo de antidepresivos y ansiolíticos, así como de tendencias suicidas. Los pacientes con HS son vulnerables a trastornos por consumo de sustancias (alcohol, cannabis, opioides y otras drogas ilícitas).<sup>125, 126</sup> Finalmente, un subconjunto de pacientes con formas graves de HS padecen fatiga crónica, que podría constituir un síntoma de una anemia secundaria inducida por inflamación o bien un trastorno de tipo funcional secundario a la afectación psicológica por la enfermedad.<sup>127,</sup>

128

### **1.1.8 Aspectos terapéuticos**

Dada la complejidad de la enfermedad; se requieren un algoritmo interdisciplinar para un adecuado manejo terapéutico. Además de los diferentes tratamientos basados en el estadio de la enfermedad y la actividad inflamatoria existente, se debe considerar incluir un consejo de estilo de vida, y tener presente los aspectos sistémicos de la HS y un adecuado despistaje y manejo de sus comorbilidades. Se han descrito al menos 40 intervenciones en el manejo de la HS con diversos grados de eficacia, lo que pone de manifiesto el complejo abordaje que requiere esta enfermedad.<sup>67</sup>

#### **▪ *Medidas generales***

Existen una serie de factores, como el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo, la duración de la enfermedad, la afectación axilar, perineal y mamaria, que predicen una mayor gravedad de la HS. En el estudio de Kromann y colaboradores se

demostró que la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica se asociaba a una mejoría importante de la HS. Por tanto, la recomendación general en la práctica dermatológica habitual, es intentar corregir estos factores modificables.<sup>129</sup> La depilación láser de las zonas afectadas también es una medida a considerar. La reducción del número de foliculos pilosos puede influir en la evolución de la enfermedad.<sup>130</sup>

En Europa el manejo de la enfermedad se sustenta en las guías europeas sobre el tratamiento de la HS.<sup>131</sup> Las recomendaciones de tratamiento se basan por una parte en el control del componente inflamatorio de la enfermedad y por otro en el manejo quirúrgico del daño estructural de la misma (fístulas y cicatrices). Se propone una escalera terapéutica en función de la gravedad de la enfermedad.

#### ▪ **Tratamiento local e intralesional**

El empleo de clindamicina tópica al 1%, ha sido uno de los primeros tratamientos tópicos evaluados en el tratamiento de las formas leves de HS.<sup>132</sup> La eficacia de la clindamicina tópica se ha comparado con la tetraciclina vía oral, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.<sup>133</sup> Es una medida sencilla y eficaz para el control de lesiones localizadas y superficiales en estadios Hurley I o II.<sup>134</sup>

Otra opción terapéutica local en caso de reagudización, es el uso de resorcinol en crema al 15% aplicado cada 12 horas. Su efecto queratolítico, antipruriginoso y antiséptico han demostrado reducir la duración de las lesiones inflamatorias de HS.<sup>135-137</sup> El uso intralesional de acetónido de triamcinolona de liberación lenta constituye el principal tratamiento de rescate en caso de reagudización, a pesar de tener un grado de evidencia bajo (IV, recomendación D). En algunos artículos se ha determinado que logra la remisión de las lesiones inflamatorias en 48-72 horas.<sup>138, 139</sup> Sin embargo, existen otros ensayos clínicos que no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las inyecciones intralesionales de acetónido de triamcinolona en comparación con suero salino fisiológico.<sup>140</sup> Por otro lado, la triamcinolona intralesional se ha empleado con éxito en el manejo de fístulas de tamaño pequeño.<sup>141</sup>

## ▪ *Tratamiento sistémico no biológico*

### ➤ *Antibióticos*

Los antibióticos han sido los fármacos más utilizados históricamente, para el control de la HS. Algunos llevan a cabo un efecto antiinflamatorio, contra el biofilm, y todos modifican el microbioma comensal. Se utilizan en las reagudizaciones cíclicas que sufren los pacientes con HS, como inductores de la remisión; así como para el “enfriamiento” de las lesiones previo a la cirugía. Se reservan los antibióticos de amplio espectro para casos graves. La combinación más utilizada en primera línea terapéutica es la asociación de clindamicina 300 miligramos (mg)/12 horas y rifampicina 300mg/12horas durante 10 semanas. Se ha demostrado que esta combinación logra respuesta terapéutica mantenida en el 71-93% de los casos.<sup>142</sup> Otros antibióticos utilizados para el tratamiento de la HS son la combinación de rifampicina con moxifloxacino; minociclina o doxiciclina; ertapenem intravenoso (iv), metronidazol oral en combinación con ceftriaxona iv, linezolid oral y meropenem iv.<sup>143</sup>

### ➤ *Acitretina*

Este retinoide regula la proliferación epidérmica y la hiperplasia psoriasiforme que ocurre en la HS. Además, controla la inflamación mediante la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y liberación de citocinas proinflamatorias. Tiene un nivel III de evidencia y un grado de recomendación D. La necesidad de realizar una pauta con dosis altas provoca un incremento de efectos adversos, que junto con su potencial teratogénico limitan su uso.<sup>139</sup>

### ➤ *Alitretinoína*

Alitretinoína tiene un mayor efecto inmunomodulador que otros retinoides, y posee una vida media de 4 semanas, lo cual supone una ventaja desde el punto de vista de la teratogenicidad, en el caso de tratar mujeres en edad fértil. Un trabajo reciente realizado en 14 mujeres, mostró una mejoría clínica significativa en los índices de Sartorius y el DLQI en el 78,5% de las pacientes tratadas con 10 mg/día durante 24 semanas.<sup>144</sup>

### ➤ *Dapsona*

La dapsona es un fármaco de la familia de las sulfonas, con efecto antiinflamatorio y antibacteriano. En un estudio retrospectivo de 24 pacientes con HS tratados con dosis de dapsona de entre 50 y 200 mg/día durante 1-4 meses, el 38% de los pacientes tratados en estadios Hurley I y II experimentó mejoría clínica significativa. Es un fármaco interesante en el mantenimiento de pacientes que previamente han respondido a antibióticos, pero tras su suspensión los pacientes recidivan.<sup>145</sup> Recientemente, se ha sugerido que la dapsona puede ser especialmente útil en las formas más foliculares de la enfermedad donde predominan los quistes.<sup>146</sup>

#### ➤ *Metformina*

Su mecanismo de acción en el HS no es conocido por completo. Por un lado, posee un efecto antiandrogénico que provoca un incremento de la sensibilidad a la insulina y reduce el hiperandrogenismo, y por otro lado parece que tiene una capacidad antiinflamatoria. La metformina suele provocar una pérdida sustancial de peso, que resulta muy beneficiosa en la HS. A los efectos de la metformina se asocia el hecho de que es un fármaco con mínimos riesgos de eventos adversos y muy bajo coste. Se han publicado varios estudios que respaldan la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la HS; obteniendo un nivel de evidencia III y un grado de recomendación C. La mayoría de los trabajos emplean dosis que varían de 500 a 1500 mg/día.

Ejerce un efecto antiandrogénico provocando un incremento de la sensibilidad a la insulina y reduciendo el hiperandrogenismo. Se han publicado varios estudios que respaldan la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la HS; obteniendo un nivel de evidencia III y un grado de recomendación C. Se pauta a dosis de 500 mg/día la primera semana y posteriormente se aumenta a 500 mg/12 horas durante la segunda semana. La dosis máxima serían 500 mg/8 horas a partir de la tercera semana.<sup>147</sup>

#### ➤ *Gluconato de zinc*

Este fármaco tiene un conocido efecto inmunomodulador. En una serie de 22 casos prospectiva, se utilizó una dosis de 90 mg/día y se obtuvo una respuesta completa en 8 de los 22 pacientes tratados; y una respuesta parcial en 14 pacientes. Tiene un nivel de evidencia III y un grado de recomendación C.<sup>139</sup>

### ➤ *Tratamiento hormonal*

En HS es bien conocido el papel que juegan las hormonas, dado que es una enfermedad que comienza en la pubertad, afecta de forma más frecuente a las mujeres, empeora en la fase premenstrual y mejora durante el embarazo y la menopausia.<sup>148</sup> La combinación de etinilestradiol con acetato de ciproterona 100 mg/día ha demostrado que consigue mejorar los brotes de HS en varias series de pacientes. El finasteride ha resultado eficaz en casos aislados de formas ectópicas y en edad pediátrica.<sup>149</sup> La espironolactona también se ha utilizado con éxito en la HS. Este fármaco se asocia con la disminución del número de lesiones inflamatorias, una mejoría del dolor y un incremento de la calidad de vida.<sup>150</sup>

### ➤ *Corticoides orales*

Estos fármacos generan mejoría clínica de las lesiones inflamatorias de HS al generar un potente bloqueo del sistema inmune; sin embargo, su uso se limita a ciclos cortos, debido a sus potenciales efectos adversos con el uso continuado.<sup>131, 151</sup>

### ➤ *Apremilast*

El apremilast es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que ejerce una acción inmunomoduladora, bloqueando parcialmente la expresión de citoquinas proinflamatorias e induciendo la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Basándose en la hipótesis de que apremilast actúa sobre diversas células implicadas en la patogenia de la HS, se han desarrollado estudios para demostrar su eficacia, que lo posicionan como una buena alternativa en aquellos pacientes con HS moderada y/o que presenten antecedentes de neoplasia, reacciones paradójicas a anti-TNF, infecciones activas o que rechacen tratamientos subcutáneos o parenterales.<sup>152</sup> Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, ha demostrado eficacia y seguridad cuando se emplea en formas moderadas de la enfermedad.<sup>153</sup>

### ▪ *Tratamiento biológico*

Un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la HS, y las vías inflamatorias responsables de su recurrencia y perpetuación ha llevado a la investigación de nuevas

vías de tratamiento de tipo biológico. Actualmente, los fármacos más eficaces en el control y tratamiento de la HS moderada-grave son los anti-TNF $\alpha$ : infliximab y adalimumab. Éste último es el fármaco con mayor evidencia científica hasta el momento para el tratamiento de la HS y el único aprobado en ficha técnica para la HS.<sup>154</sup>

#### ➤ *Adalimumab*

Su administración requiere una pauta de inducción y de mantenimiento más altas que las utilizadas en psoriasis, para lograr obtener mejores respuestas. Esto se explica por los valores de TNF $\alpha$ , que se han observado en piel lesional y perilesional de HS, y que son mucho más elevados que en piel con psoriasis.<sup>155</sup> Según un estudio realizado por un grupo de trabajo español, se obtiene la remisión completa y persistente en aproximadamente el 15% de los pacientes tratados; y una mejoría parcial en el 50%.<sup>156</sup> Los ensayos clínicos PIONER I y II avalan la eficacia del fármaco.<sup>157</sup>

#### ➤ *Infliximab*

Este fármaco fue el primero que se administró en los ensayos clínicos de HS, utilizando la pauta establecida para el tratamiento de la psoriasis, con resultados esperanzadores. En los últimos años se ha sugerido, en base a los datos de práctica clínica real, que la dosis de 5mg/kg mensual podría ser la más adecuada para el control de esta invalidante enfermedad.<sup>158</sup>

#### ➤ *Anakinra*

Es un fármaco recombinante antagonista del receptor de IL-1. Se han publicado varias series de casos en HS tratados con anakinra, con resultados dispares. En un ensayo clínico aleatorizado fase II, doble ciego y frente a placebo, ha demostrado que el 78% de los pacientes tratados con anakinra a dosis de 100mg/día alcanzan el HiSCR (reducción de al menos el 50% del número de abscesos y nódulos inflamatorios respecto al inicio del tratamiento) en la semana 12.<sup>159, 160</sup> En otro ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo con 20 pacientes en estadios Hurley II o III, se logró HiSCR en el 78 % de los pacientes en el brazo de anakinra en comparación con el 30 % en el brazo de placebo en la semana 12. Sin embargo, a las 24 semanas, la diferencia de HiSCR no fue significativa entre el tratamiento y el placebo.<sup>161</sup>

➤ *Ustekinumab*

Se trata de un anticuerpo monoclonal de clase IgG1 humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, que regula componentes específicos del sistema inmunológico. Blok y colaboradores llevaron a cabo el único ensayo clínico abierto no controlado con diseño prospectivo para evaluar la eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la HS. Se incluyeron 17 pacientes con HS de moderada a grave (estadio II-III de Hurley) y se trataron de acuerdo con el régimen posológico de psoriasis. Los resultados fueron prometedores: se logró una mejora de moderada a marcada de las lesiones cutáneas (según la puntuación de Sartorius modificada) en el 82% de los pacientes y el HiSCR en el 47% en la semana 40. Además, el 41% de los sujetos demostraron una mejoría clínicamente significativa en el DLQI. Los eventos adversos notificados con más frecuencia en este estudio fueron fatiga, dolores de cabeza e infecciones del tracto respiratorio superior.<sup>160,162</sup> Ustekinumab también se ha empleado con la misma pauta de administración que en la enfermedad de Crohn, es decir con una dosis inicial de carga intravenosa y dosis subcutáneas más elevadas que la psoriasis, con resultados prometedores.<sup>163</sup>

➤ *Secukinumab*

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano y está dirigido contra la interleucina 17A (IL-17A). Los datos publicados recientemente confirman que el nivel de IL-17A en la sangre de pacientes con HS es significativamente más elevado que el encontrado en voluntarios sanos y se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad.<sup>164</sup> IL-17A activa neutrófilos y linfocitos e induce la expresión de citocinas proinflamatorias. Sólo se han publicado tres casos de secukinumab en el tratamiento de la HS tras el fracaso de múltiples terapias farmacológicas, incluidos los biológicos. El fármaco se administró como inyección subcutánea a una dosis de 300 mg semanales y luego una vez al mes como terapia de mantenimiento, con buenos resultados.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en un grupo de 21 pacientes con HS, en el que la mayoría alcanzan respuesta terapéutica HiSCR a las 24 semanas de tratamiento.<sup>165</sup> También se

han comunicado resultados de secukinumab en práctica clínica real, concretamente un estudio multicéntrico realizado en Italia, que obtiene resultados inferiores en cuanto a eficacia, que los publicados en los ensayos clínicos. En la cohorte de 31 pacientes incluida en este estudio retrospectivo, el HiSCR se logró en el 41% de los pacientes en la semana 28 de tratamiento.<sup>166</sup>

#### ➤ *Otros fármacos biológicos en estudio*

Existen otras moléculas en desarrollo para el tratamiento de la HS.<sup>167</sup> Ixekizumab es otro anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a IL-17A. Un caso publicado describe a un varón de 46 años con HS y psoriasis comórbida y artritis psoriásica que tuvo una disminución en el Sartorius Score (54 a 16) y el DLQI (20 a 3) después de 4 semanas de tratamiento con ixekizumab (160 mg a 215 semana 0, 80 mg en semanas alternas durante 12 semanas, luego 80 mg cada 4 semanas). A las 20 semanas, la eficacia se mantuvo y no hubo efectos secundarios.<sup>168, 169</sup> Guselkumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige específicamente a la IL-23. Está en marcha un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, para evaluar eficacia de guselkumab para el tratamiento de la HS moderada-grave. En una reciente revisión sistemática de autores españoles, sobre el uso de guselkumab en pacientes con HS guselkumab se posiciona como una terapia apropiada de segunda o tercera línea para pacientes con HS refractario.<sup>170</sup> Por otro lado, la inhibición de IL-17RA por brodalumab afecta varios ejes inflamatorios patogénicos de la HS. Recientemente se ha comunicado el probable beneficio clínico de brodalumab en la HS de moderada a grave. En un ensayo clínico que incluyó a 10 pacientes con HS, se pautó tratamiento con 210 mg/1,5 ml de brodalumab por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 4 y posteriormente cada 2 semanas. En la semana 12, brodalumab condujo a una disminución de la inflamación general. En suero, el tratamiento con brodalumab disminuyó las vías implicadas en la inflamación neutrofílica.<sup>169</sup> Bimekizumab, un anticuerpo IgG1 monoclonal que inhibe selectivamente la interleucina 17A y la 17F, ha demostrado en un ensayo clínico fase II, controlado con placebo, una mayor tasa de HiSCR frente a placebo en la semana 12 (57,3 % frente a 26,1%).<sup>171</sup>

### ▪ *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico en los pacientes con HS es una parte fundamental del adecuado manejo de la enfermedad. Se recomienda fundamentalmente en:

- Lesiones muy localizadas y recidivantes
- Lesiones muy extensas, inflamatorias y crónicas, que no responden a fármacos antiinflamatorios o antibióticos
- Lesiones residuales estructurales de la HS (túneles y cicatrices)

En cada uno de estos casos sería ideal realizar previamente un tratamiento médico adecuado que ayude a disminuir la inflamación en las lesiones previo a la cirugía. Existen infinidad de técnicas quirúrgicas, las cuales se van adecuando al tipo de lesión a tratar. Las guías europeas recomiendan para los casos más graves las extirpaciones quirúrgicas amplias seguidas de cierre por segunda intención.<sup>131</sup>

### ▪ *Tratamiento con medidas físicas*

Los tratamientos físicos, como el láser de CO2 o de Neodimio-YAG pueden resultar útiles en el tratamiento de la HS. Han demostrado utilidad en las lesiones persistentes y las cicatrices residuales.<sup>172</sup> La terapia fotodinámica intralesional se ha propuesto como tratamiento adyuvante en estadios moderados de la enfermedad.<sup>173</sup>

## **1.2 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

### **1.2.1 Aspectos generales**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un espectro clínico-patológico de enfermedad hepática que engloba la esteatosis aislada, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la fibrosis hepática y en última instancia la cirrosis. Se define como el desarrollo de esteatosis en >5% de los hepatocitos detectados histológica o radiológicamente, en ausencia de otras causas secundarias como los virus hepatotropos, el alcohol o las hepatopatías hereditarias. Debido al incremento de la prevalencia poblacional de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, el HGNA se ha convertido en la forma más frecuente

de hepatopatía crónica en los países desarrollados, lo cual representa una importante carga para los sistemas sanitarios de todo el mundo.<sup>174-176</sup>

### **1.2.2 Epidemiología**

Los datos epidemiológicos publicados hasta el momento informan una prevalencia de HGNA de entre 6 y 35% (mediana de 20%) en todo el mundo.<sup>177</sup> En Europa, la prevalencia media está en torno al 25-26% con amplias variaciones poblacionales.<sup>178</sup> En España se estima que el 25,8% de los adultos padecen HGNA.<sup>179</sup>

Los principales factores de riesgo de HGNA son aquellos que definen el síndrome metabólico: la obesidad central, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y la resistencia a la insulina.<sup>180</sup> Actualmente, el HGNA se considera como “la vertiente hepática” del síndrome metabólico.<sup>177, 181</sup> De entre los factores que han demostrado que pueden desencadenar progresión de la enfermedad, el más importante es la evidencia histológica de inflamación hepática.<sup>182</sup> Otros factores asociados son: la edad avanzada<sup>183, 184</sup>, la presencia de degeneración balonzante hialina o fibrosis de Mallory en la biopsia<sup>185-187</sup>, la diabetes mellitus, la hipertransaminasemia (concretamente, valores  $\geq 2$  veces el límite superior de la normalidad), un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>, un índice elevado de adiposidad visceral (incluyendo la circunferencia abdominal, el IMC, los triglicéridos, y el valor de HDL) y un consumo elevado de alcohol.<sup>188-191</sup> Por el contrario, el consumo de café se ha asociado a un menor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>192</sup>

### **1.2.3 Etiopatogenia**

A diferencia de otras enfermedades hepáticas crónicas en las que el agente etiológico es modificable (p. ej., consumo de alcohol) o accesible a un tratamiento específico (hepatitis viral o autoinmune); múltiples factores (genéticos, epigenéticos, ambientales y clínicos) son los que van a provocar la aparición y progresión de la enfermedad por HGNA. Por estas razones, es particularmente importante comprender la historia natural de la enfermedad. Hasta ahora, nuestra comprensión de la etiopatogenia del HGNA proviene de estudios retrospectivos, ya sea con biopsias

hepáticas pareadas o seguimiento a largo plazo, que están sujetos a una gran heterogeneidad y que dificultan el ajuste de los múltiples factores de confusión que podemos encontrar. Recientemente, se han publicado estudios de carácter prospectivo, y que han generado una nueva perspectiva sobre la historia natural de la enfermedad.<sup>193</sup>

El punto clave a la hora de estudiar la historia natural de la enfermedad es diferenciar el espectro de HGNA y considerar por separado la esteatosis aislada con inflamación mínima y la EHNA. Clásicamente, se ha considerado que los pacientes con HGNA sin inflamación no progresan o rara vez lo hacen a EHNA y fibrosis. Sin embargo, los datos clínicos obtenidos de los estudios de biopsias hepáticas pareadas han demostrado que alrededor del 25% de los pacientes con esteatosis progresaron a EHNA y fibrosis. Luego, la presencia de incluso una inflamación leve, concomitante con el empeoramiento de los factores de riesgo metabólicos podría aumentar sustancialmente el riesgo de progresión en comparación con la esteatosis aislada.<sup>194</sup>

Los mecanismos etiopatogénicos del HGNA y su evolución aún no están bien dilucidados. No obstante, hoy en día se tiende a aceptar la teoría del “doble impacto”. En un primer momento existiría un “primer impacto”, en el que la resistencia a la insulina desempeñaría un papel primordial. En esta primera etapa se produciría el depósito de ácidos grasos y triglicéridos en el interior de los hepatocitos, lo que daría lugar a la esteatosis. Los datos experimentales han demostrado que el almacenamiento de triglicéridos en el hígado no es dañino en sí mismo, y es más bien un mecanismo adaptativo para aumentar los niveles de ácidos grasos libres.<sup>195</sup> Sin embargo, estos hepatocitos cargados de lípidos podrían actuar como reservorios susceptibles de un “segundo impacto”, en el que intervendrían factores adicionales que condicionarían estrés oxidativo y peroxidación lipídica, provocando las lesiones típicas de EHNA.<sup>196, 201</sup>

#### **1.2.4 Diagnóstico**

Tanto el HGNA como la EHNA son dos entidades que tienen un curso asintomático hasta estadios avanzados de la enfermedad. La biopsia hepática es actualmente el *gold estándar* para el diagnóstico y el mejor estimador pronóstico tanto del HGNA como de la EHNA; sin embargo, es un procedimiento invasivo, con riesgo de

complicaciones graves, de alto coste y con posibilidad de que la muestra obtenida no sea rentable. Es por ello por lo que, en la práctica clínica habitual suelen utilizarse otras herramientas de carácter no invasivo o mínimamente invasivo.<sup>202</sup> En las últimas décadas se han realizado importantes esfuerzos en investigación para desarrollar métodos no invasivos precisos, fácilmente disponibles y rentables para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HGNA. Hoy en día, las técnicas radiológicas y los biomarcadores serológicos son las principales herramientas diagnósticas no invasivas. En base a la causa a la que sirven, se clasifican en aquellas que detectan esteatosis, las que predicen EHNA y las que predicen fibrosis avanzada.<sup>203</sup> De entre las técnicas de diagnóstico de HGNA encontramos:

### *Ecografía hepática*

Desde un punto de vista funcional el hígado se divide en 3 lóbulos: lóbulo hepático derecho (LHD), lóbulo hepático izquierdo (LHI) y lóbulo caudado (LC). La cisura lobar principal separa el LHD del LHI y pasa a través de la fosa vesicular hasta la vena cava inferior (VCI). El LC es posterior, su cara inferior limita directamente con la vena y su cara superior con el ligamento venoso.

La ecografía es la técnica de imagen más eficaz para la detección de infiltración grasa del hígado. Estima de forma subjetiva el grado de infiltración grasa en el hígado, y lo realiza en base a una serie de características de ultrasonido entre las que se encuentran: el contraste entre el hígado y el riñón, el brillo hepático, el aspecto de los vasos intrahepáticos, la imagen ecográfica del parénquima y del diafragma.<sup>204</sup> Un metaanálisis demostró que para la detección de hígado graso moderado-grave (>20-30% de esteatosis), el modo B de la ecografía tenía un rendimiento similar a la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC).<sup>203</sup> En comparación con la histología, como estándar de referencia, la sensibilidad y especificidad de la ecografía en modo B fueron, respectivamente, del 84,8% y de 93,6%, con un área bajo la curva ROC de 0,93 (0,91-0,95). Tanto la presencia de gas abdominal como la obesidad pueden disminuir la aplicabilidad de la ecografía en modo B y disminuir su utilidad. Además, en pacientes que presentan fibrosis hepática, la precisión de la técnica

ecográfica para el diagnóstico de esteatosis asociada puede disminuir considerablemente. Una de las limitaciones de la técnica es la variabilidad intra e inter observador, que ha sido ampliamente descrita en diferentes estudios.<sup>204-206</sup>

Ecográficamente, la esteatosis se clasifica como:

- Ausente: cuando la textura ecográfica hepática es normal
- Leve: cuando existe un discreto aumento de la ecogenicidad, de carácter difuso, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos. Figura 6
- Moderada: cuando se observa un incremento moderado de la ecogenicidad con dificultad para valorar el diafragma y los vasos intrahepáticos.
- Grave: cuando existe un marcado aumento de la ecogenicidad con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetrancia de los ultrasonidos. Figura 7



Figura 6. Ecografía hepática de esteatosis leve. Se observa un discreto aumento de la ecogenicidad, de carácter difuso, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.

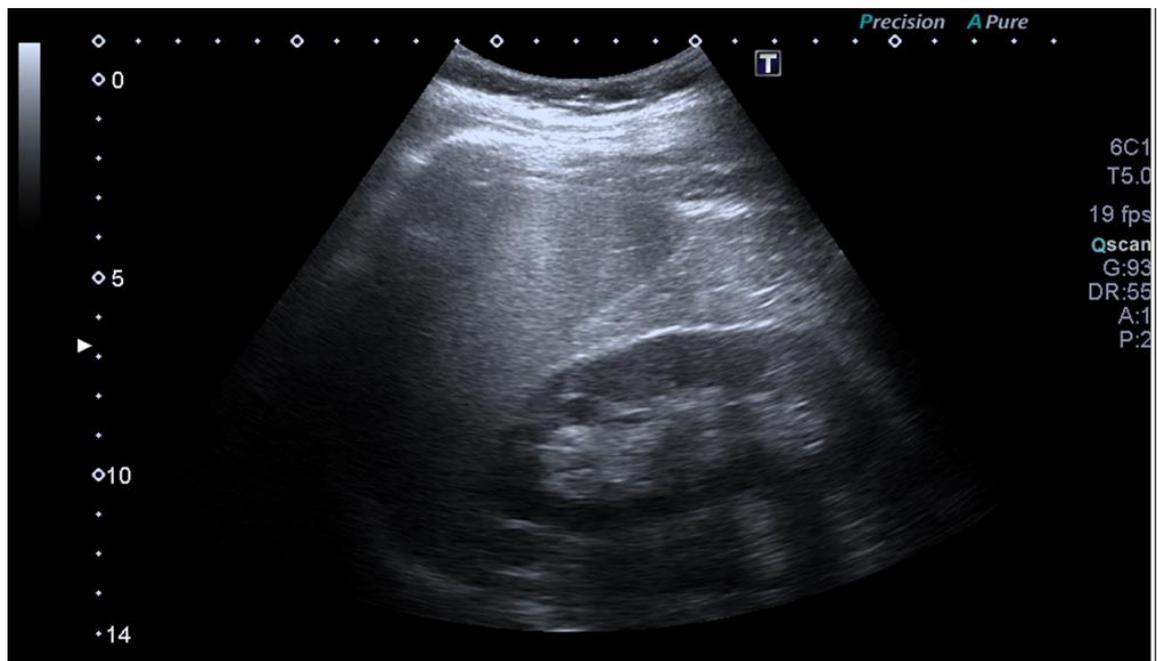


Figura 4. Ecografía hepática de esteatosis grave. Se observa un marcado aumento de la ecogenicidad con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetrancia de los ultrasonidos

Esta afectación del parénquima hepático en la esteatosis puede presentarse de dos formas:

- Patrón difuso: afecta a la totalidad del parénquima. Dentro de este, es frecuente observar zonas hipoecoicas que representan áreas de parénquima sin alteraciones, y cuyos límites están mal definidos y sin efecto masa.
- Patrón focal: corresponde a regiones concretas de ecogenicidad incrementada sobre un fondo de parénquima normal. No genera efecto masa, ni alteran el contorno del hígado. Suelen presentar márgenes geográficos y se suelen observar en el LHD.

Para evaluar de forma más exhaustiva el grado de infiltración grasa, se utiliza la escala de medición propuesta por Hamaguchi y colaboradores<sup>207</sup>, que estratifica la esteatosis mediante el uso de un sistema de puntos. El brillo hepático y el contraste entre ecogenicidad hepática y renal se evalúan juntos con una puntuación que va de 0 a 3. La atenuación de estructuras profundas se puntúa de 0 a 2; mientras que la visibilidad del contorno de los vasos sanguíneos puede ser visible (puntuación de 0) o no visible (puntuación de 1). En una serie de 94 pacientes sometidos a biopsia hepática se encontró que una puntuación de  $\geq 2$  en la cuantificación ecográfica de Hamaguchi tenía una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de HGNA. Otra escala de valoración que se ha utilizado en varios estudios de HGNA es la propuesta por Chan y colaboradores, que también establece un sistema de puntuación en base a los hallazgos radiológicos (Anexo 11).<sup>208</sup> Con dichos criterios, la sensibilidad para la detección de esteatosis hepática es del 87% y la especificidad del 86%.

### *Sonoelastografía*

La elastografía transitoria y la elastografía de radiación acústica de la fuerza de impulso son herramientas importantes en hepatología, que se utilizan habitualmente para determinar el grado de rigidez del hígado. La elastografía es uno de los pocos métodos de imagen capaces de determinar y caracterizar la esteatosis y la fibrosis hepática.<sup>209</sup> Esta herramienta traduce el grado de infiltración grasa del parénquima hepático en rigidez hepática. Cuanto mayor sea la rigidez del tejido, más rápido se prolonga la onda pura. Por su parte, el parámetro de atenuación controlada del dispositivo se utiliza para cuantificar la esteatosis hepática. Ambas técnicas en combinación miden la atenuación de las ondas de ultrasonido, que cambian dependiendo de la viscosidad del medio que atraviesan. Por su parte la elastografía de radiación acústica de la fuerza de impulso examina la elasticidad de un área anatómica determinada y es similar a la elastografía transitoria. Las desventajas principales de estas herramientas no invasivas son que su fiabilidad varía según el índice de masa corporal, que su penetrancia se limita a 3-4 cm y que es operador dependiente.

### *Tomografía axial computerizada (TAC)*

Una alternativa a la ecografía, más rápida, pero algo más dañina, y que es independiente del operador para el diagnóstico de HGNA es el TAC. Esta técnica implica exponer al paciente a una radiación, aunque actualmente existen protocolos de exposición a la radiación de dosis bajas que se pueden aplicar. El HGNA se diagnostica con una alta eficiencia mediante el TAC sin contraste ya que evalúa la atenuación del hígado de forma cuantitativa, mediante la selección de varias regiones de interés seleccionadas al azar (de 20 a 40 mm<sup>2</sup>). La evaluación por TAC del HGNA depende del valor de las Unidades Hounsfield (UH), que representan los parámetros de atenuación del parénquima hepático.<sup>210</sup> Cuanto menor sea la atenuación, mayor será el contenido de lípidos en el hígado. Valores de atenuación hepática inferiores a 40 UH o una diferencia de atenuación hígado-bazo >10 confirman la presencia de HGNA. Se ha determinado que el TAC es capaz de diagnosticar una esteatosis hepática moderada y grave con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 82%. A pesar de estos resultados, el TAC tiene dificultades para la detección de esteatosis leve. Enfermedades como la cirrosis, la hepatitis aguda, el daño hepático tóxico agudo o la administración de fármacos como el metotrexato o la amiodarona también van a alterar la atenuación del parénquima hepático.<sup>211</sup>

### *Resonancia magnética nuclear (RMN)*

La RMN es una técnica que, dado que no emite radiación, se ha beneficiado de múltiples avances tecnológicos. Sin embargo, aún es relativamente costosa y consume mucho tiempo. El progreso de las técnicas de RMN ha facilitado que pueda utilizarse para la evaluación cuantitativa de esteatosis hepática.<sup>212</sup> La espectroscopia mediante RMN también demostró ser precisa en cuanto a detección de grasa en el hígado e incluso se convirtió en estándar de referencia en estudios de investigación. Sin embargo, su uso se ha visto mermado debido a los sesgos de diagnóstico.<sup>213</sup> La elastografía por RMN es una técnica emergente que ha demostrado tener un papel en la detección de fibrosis en pacientes con HGNA y probablemente en la predicción de EHNA. Utiliza ondas de propagación de frecuencia baja con una técnica de contraste de fase. La información de

las ondas es procesada para producir imágenes cuantitativas que demuestran propiedades mecánicas como la rigidez del tejido. Puede detectar con precisión fibrosis temprana y avanzada, y se realiza sin dificultad en todos los pacientes, incluidos aquellos con ascitis, trasplantados hepáticos o con variantes anatómicas. Actualmente se usa para estadificar a pacientes con HGNA y cada vez más en ensayos clínicos de EHNA.<sup>214,</sup>  
215

### **1.2.5 Clasificación**

Uno de los trabajos más importantes, con mayor número de pacientes incluidos y un seguimiento más largo, para la estratificación de pacientes con HGNA fue el que llevaron a cabo Matteoni y colaboradores.<sup>216</sup> Este sistema se basaba en la acumulación de grasa, inflamación, degeneración balonizante, la presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis. En base a esto, los pacientes se clasificaban en 4 grupos: tipo I (hígado graso simple), tipo II (esteatohepatitis), tipo III (esteatonecrosis) y tipo IV (esteatonecrosis hialina y fibrosis). Mientras que el tipo I es una forma relativamente benigna, las formas necróticas son agresivas y conllevan un mayor riesgo de cirrosis y muerte relacionada con el hígado.

El sistema desarrollado por Brunt y colaboradores<sup>217</sup> es de tipo semicuantitativo. Unifica la esteatosis y la esteatohepatitis y las clasifica en “grados”, y por otro lado cuantifica la fibrosis en “estadíos”. La esteatosis se clasifica por tanto del 1 al 3 según el porcentaje de hepatocitos afectados. Si encontramos < 33%, equivaldría a un grado 1; entre el 33-66% corresponde un grado 2, y > del 66% de los hepatocitos esteatósicos sería un grado 3. La esteatohepatitis se clasifica de la misma forma en grados 1, 2, y 3, en base a la gravedad y extensión de la esteatosis, la distensión abdominal, la inflamación lobulillar y la inflamación portal. La fibrosis se estadificó del 1 al 4.

El *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* (NASH CRN) del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades digestivas y renales ideó en 2005 un sistema de puntuación de actividad de HGNA/EHNA para su uso en investigación en ensayos clínicos, destinado a abordar todo el espectro de lesiones de HGNA.<sup>218</sup> Las características histológicas se agruparon en 5 categorías amplias, cada una de ellas con una escala de puntuación. Los hallazgos histológicos que se asociaron de forma

independiente a EHNA incluyeron la esteatosis, la inflamación lobulillar, la lesión hepatocelular y la fibrosis; así como visualización de cuerpos de Mallory. Para evaluar dicha enfermedad se realizaba la suma no ponderada de las puntuaciones obtenidas de esteatosis (medida de 0 a 3), inflamación lobulillar (de 0 a 3) y balonización hepatocelular (valorada de 0 a 2). Se determinó que valores  $\geq 5$  se correlacionaban con diagnóstico de EHNA, y las biopsias con puntuación  $<3$  se clasificaron como “no EHNA”.

Recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de puntuación histológico, el sistema SAF (*steatosis, activity and fibrosis*), que toma en cuenta la esteatosis, la inflamación lobulillar y la distensión abdominal para definir HGNA y EHNA. La actividad se define como la suma de los grados de inflamación y balonización hepatocelular lobulillar, y varía de 0 a 4. El diagnóstico de HGNA en base a ello, requeriría esteatosis (1-3), inflamación lobulillar ausente (0) y balonización (0-2), o bien esteatosis de 1 a 3, inflamación lobulillar de 1 a 2 sin balonización. Mientras que el diagnóstico de EHNA pasaría por hallar esteatosis de 1 a 3, junto a inflamación lobulillar de 1 y balonización de 1 a 2; o bien esteatosis de 1 a 3, con inflamación lobulillar de 2 y balonización de 1 a 2.<sup>219</sup>

### *Biomarcadores séricos y scores predictivos*

Aunque la ecografía hepática se considera la herramienta de cribado de primera línea, las recomendaciones europeas apoyan el uso de biomarcadores séricos como alternativa para el diagnóstico de EHNA, particularmente en estudios poblacionales. Los valores de transaminasas (GOT, GPT) y la ferritina elevados se han asociado a una alta probabilidad de EHNA, pero no son marcadores sensibles ni específicos para la progresión hacia fibrosis o desarrollo de enfermedad hepática avanzada.<sup>220</sup> Se han investigado muchos biomarcadores para predecir EHNA en pacientes con HGNA. Entre ellos, variables clínicas (edad, sexo, diabetes, IMC), bioquímicas (GOT, GPT, bilirrubina, ferritina), metabólicas (hemoglobina glicada [HbA1c], insulina, índice de resistencia a la insulina [HOMA-IR: Anexo 12] y parámetros lipídicos (triglicéridos, colesterol); todos ellos marcadores implicados en los mecanismos moleculares específicos que subyacen a la patogenia del HGNA y su progresión a EHNA. Como la etiopatogenia es compleja e involucra múltiples alteraciones biológicas, resulta poco probable que un único

biomarcador pueda discriminar entre esteatosis simple y EHNA. Por tanto, los modelos predictivos que se han creado incluyen al menos dos variables, para aportar fuerza a la predicción no invasiva.<sup>221</sup> El desarrollo final de estos sistemas de puntuación tiene como objetivo principal evitar la morbi-mortalidad de las biopsias hepáticas. Las guías de práctica clínica de las principales sociedades europeas de enfermedades hepáticas recomiendan la utilización de sistemas de clasificación que utilizan parámetros biológicos no invasivos en la valoración de los pacientes con HGNA. Los más importantes y recomendados son: el NAFLD Fibrosis score y el Fibrosis-4 (FIB-4) que determinan progresión a fibrosis hepática avanzada, y además son marcadores pronósticos de enfermedad hepática grave, mortalidad relacionada con el hígado y por otras causas. Otros modelos multimarcadores biológicos y serológicos como el índice GOT/plaquetas, también se utilizan para la estadificación de la fibrosis y predicción de eventos relacionados con el hígado.<sup>222-224</sup> Se comentarán los dos utilizados en el desarrollo del estudio de investigación que nos ocupa:

- NAFLD Fibrosis Score (NFS) (Anexo 13): incorpora la edad, la hiperglucemia, el IMC, el recuento de plaquetas, la albúmina sérica y la relación GOT/GPT. En el estudio de validez obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,88 (0,85–0,92) y un valor predictivo negativo (VPN) del 93 % para excluir la fibrosis hepática si  $NFS < -1,455$ .<sup>225</sup> Al igual que en muchos otros biomarcadores que tienen en cuenta el recuento de plaquetas, el NFS no es un método preciso en pacientes con asplenia o tras la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular. De manera similar, NFS y otras pruebas, incluidas GOT y GPT, pierden precisión cuando se determinan durante períodos de lesión hepática aguda, ya que las transaminasas pueden estar muy elevadas.
- FIB-4 (Anexo 14): Utiliza la edad, las transaminasas GOT y GPT, y el recuento de plaquetas. En un estudio de 832 pacientes con coinfección VIH y VHC sometidos a biopsia hepática, un punto de corte de  $>3,25$  en el FIB-4 se correlacionó positivamente con la presencia de fibrosis hepática avanzada, con un valor predictivo positivo (VPP) del 68% y una especificidad del 97%. Con límite inferior de 1,3 y superior a 3,25, el FIB-

4 pudo evitar el 71% de las biopsias del estudio.<sup>226</sup> Posteriormente se validó el FIB-4 para el estudio de HGNA, con un AUC de 0,8 con puntos de corte de 1,24-1,45 para el diagnóstico de fibrosis avanzada.

La evaluación comparativa de los diferentes marcadores serológicos en la evaluación de la fibrosis hepática en un metanálisis, mostró que el FIB-4 es el más precisos, con VPN de >90% para el diagnóstico de fibrosis hepática. Se ha determinado que la limitación principal de estos marcadores es que entre el 20% y el 30% de los pacientes pueden caer en una categoría indeterminada, bien por debajo del punto de corte utilizado para descartar la afección evaluada, o bien por encima del punto de corte alto para descartarla.<sup>197</sup>

### **1.2.6 Hígado graso asociado a disfunción metabólica**

Según lo expuesto hasta el momento, podemos reconocer que el HGNA abarca un amplio espectro de gravedad, historia natural y fenotipos distintos. Sabemos que, aunque la esteatosis hepática es muy prevalente, solo una minoría presenta lesión inflamatoria hepática en algún momento de su enfermedad. Otro de los paradigmas del concepto de HGNA es la evidencia de que el carcinoma hepatocelular puede desarrollarse en un hígado graso en ausencia de criterios de cirrosis,<sup>227</sup> y que incluso entre aquellos individuos que desarrollan esteatohepatitis, parecen existir modelos de progresión rápida a fibrosis y subtipos de progresión inherentemente lenta a fibrosis.<sup>182</sup> Además, la evolución de la enfermedad puede ser modificada por intervenciones exógenas (como cambios en el estilo de vida) o estados patológicos superpuestos.

Todo ello llevó a un grupo de expertos en el año 2020, a replantear el concepto de HGNA, y establecer unas definiciones más claras de esteatosis, que permitan predecir fenotipos de la enfermedad. De dicho consenso surgió el término de “hígado graso asociado a disfunción metabólica” (HGADM).<sup>228</sup>

Los criterios diagnósticos que se establecieron para HGADM son:<sup>228</sup>

Esteatosis hepática en adultos (detectada por técnicas de imagen, biomarcadores /puntuaciones sanguíneas o por histología hepática), con al menos uno de los siguientes:

- a. Sobrepeso u obesidad (definido como IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> en caucásicos o IMC  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> en asiáticos)
- b. Diabetes mellitus tipo 2
- c. Peso magro/normal (definido como IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> en caucásicos o IMC  $< 23$  kg/m<sup>2</sup> en asiáticos) pero con presencia de al menos dos anomalías de riesgo metabólico:
  - Circunferencia de cintura  $\geq 102/88$  cm en hombres y mujeres caucásicos (o  $\geq 90/80$  cm en hombres y mujeres asiáticos)
  - Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento farmacológico específico
  - Triglicéridos plasmáticos  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,70$  mmol/L) o tratamiento farmacológico específico
  - Colesterol HDL en plasma  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/L) para hombres y  $< 50$  mg/dl ( $< 1,3$  mmol/L) para mujeres o tratamiento farmacológico específico
  - Prediabetes (es decir, niveles de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/L], o niveles de glucosa de 2 horas posteriores a la carga de 140 a 199 mg/dl [7,8 a 11,0 mmol] o HbA1c 5,7% a 6,4% [39 a 47 mmol/mol])
  - Cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA) score  $\geq 2,5$
  - Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad en plasma  $> 2$  mg/L

El HGADM es un concepto novedoso y cuya definición es distinta a los criterios diagnósticos de HGNA. El diagnóstico de HGADM no requiere exclusión de pacientes con consumo de alcohol u otras hepatopatías crónicas concomitantes, mientras que el HGNA se define como la presencia de esteatosis en ausencia de consumo de alcohol y

otras enfermedades hepáticas crónicas. Por otro lado, la presencia de alguna disfunción metabólica es criterio *sine qua non* para el diagnóstico de HGADM, pero no para HGNA.<sup>229</sup>

Recientemente, un grupo de trabajo liderado por Lin<sup>230</sup> utilizó datos de la tercera encuesta poblacional de salud y nutrición de Estados Unidos para comparar los criterios diagnósticos de HGADM y HGNA, y establecer la capacidad diagnóstica de cada una de las definiciones. Concluyeron que la definición de HGADM es más práctica para identificar pacientes con hígado graso con alto riesgo de progresión de la enfermedad. En comparación con los pacientes con HGNA, los pacientes clasificados como HGADM fueron significativamente mayores, tuvieron unos niveles de IMC más altos, mayor prevalencia de comorbilidades metabólicas (diabetes, hipertensión...) y niveles más altos de HOMA-IR. Los pacientes con HGADM con hábito enólico activo tuvieron menos trastornos metabólicos pero mayores problemas hepáticos.

En otro estudio, Yamamura y colaboradores<sup>231</sup> llevaron a cabo un análisis cuidadoso y detallado de una cohorte de 765 pacientes con hígado graso. La definición de HGADM identificaba mejor a los pacientes que presentaban disregulación metabólica, enfermedad renal crónica y mayor alteración fibrótica hepática que la definición de HGNA, independientemente del consumo de alcohol.

Un tercer estudio basado en una cohorte de pacientes de la comunidad de Sri Lanka con un seguimiento de 7 años sugirió que redefinir HGNA como HGADM mejoraba la utilidad clínica del término. Los autores de este trabajo determinaron que aquellos pacientes que escapaban de la definición de HGNA pero eran integrados en la definición de HGADM tenían trastornos metabólicos basales más importantes y un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas más graves y eventos cardiovasculares, en comparación con aquellos sujetos excluidos de la definición de HGADM y capturados por la definición de HGNA.<sup>232</sup>

En muy poco tiempo desde la publicación de los primeros artículos sobre HGADM, todos los estudios disponibles llegan a la conclusión de que los criterios para el diagnóstico de HGADM son prácticos, simples y superiores a los criterios de HGNA para identificar pacientes de alto riesgo de hepatopatía grave, así como aquellos con enfermedad extrahepática. Pero el cambio de terminología aún es un tema controvertido en hepatología.

### **1.2.7 Fibrosis hepática**

El HGNA es una enfermedad multifactorial que se considera la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en nuestro medio. Abarca un espectro de condiciones patológicas que van desde la esteatosis simple, la EHNA, la fibrosis y la cirrosis, que pueden progresar aún más a carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. Como se ha comentado en apartados anteriores, dicha progresión viene marcada por la acumulación de lípidos (incluidos triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol) en los hepatocitos, que son los encargados de inducir el estado de esteatosis e incrementar la vulnerabilidad del hígado al daño oxidativo que se produciría en un segundo tiempo.<sup>234, 235</sup>

El patrón de fibrosis en la EHNA es característico con distribución perisinusoidal y por lo general comienza, o es más prominente, en la zona 3. En general, la fibrosis leve forma bandas colágenas finas, no confluentes, con patrón pericelular. Con la progresión, se reconoce la acumulación de fibrosis en espacios porta, formación de puentes de fibrosis entre las estructuras vasculares y posterior formación de nódulos fibrosos resultando finalmente en cirrosis. La fibrosis hepática derivada de la enfermedad por HGNA ha sido clasificada en varios estadios según varios sistemas de puntuación histológica. El sistema Brunt fue el primer sistema de evaluación histológica que categorizaba las características morfológicas de EHNA para clasificación y estadificación de la enfermedad. La fibrosis perisinusoidal/pericelular fue reconocida como la etapa más temprana de fibrosis, con progresión subsiguiente a fibrosis periportal, fibrosis en puente y cirrosis.<sup>233</sup> (Anexo 15) Existen 2 sistemas más de clasificación histológica el NAS (*NAFLD activity score*) y el SAF score (*steatosis activity fibrosis score*).

Dado que la fibrosis es un proceso dinámico en el que tanto la progresión como la regresión ocurren de forma simultánea, incluso en la etapa cirrótica final, es difícilmente encuadrable en un estadio estático. Sin embargo, ayudan a determinar pronóstico de la enfermedad, ya que se ha descrito que la morbilidad relacionada con el hígado, así como la mortalidad sólo aumentan significativamente cuando la fibrosis está en estadio 2.

### Diagnóstico no invasivo

- *Pruebas de imagen*

Entre las pruebas no invasivas para la valoración de la presencia de fibrosis hepática encontramos la elastografía transitoria (ET) controlada por vibración (FibroScan®), la elastografía por resonancia magnética, la espectroscopia por resonancia magnética y la resonancia magnética multiparamétrica. Todos ellos utilizan la rigidez del tejido hepático como medida para evaluar la cantidad de fibrosis.<sup>235, 236, 237</sup>

Es cierto que las modalidades de imagen de hoy en día no pueden rivalizar con la exactitud de la biopsia hepática en cuanto al diagnóstico y estadificación de la fibrosis. Bien es cierto, que hay multitud de estudios que demuestran la superioridad de las modalidades de imagen no invasivas para el diagnóstico de fibrosis hepática, pero casi todos ellos han sido realizados por operadores capacitados, lo cual no refleja la heterogeneidad de la práctica clínica real. Sin embargo, la gran aceptación de estas técnicas por parte de los pacientes y su reproducibilidad, las han convertido en una alternativa fiable a la biopsia hepática en la práctica hospitalaria.

- *Test predictores de fibrosis*

En los últimos años, los test predictores de fibrosis basados en parámetros obtenidos de análisis sanguíneos y parámetros biométricos, se han popularizado en la práctica de la medicina. Están fácilmente disponibles, son fáciles de utilizar, son objetivos y son menos costosos que una prueba de imagen o una biopsia de hígado. La mayoría de estas pruebas se desarrollaron en la hepatitis viral o la enfermedad por HGNA, pero su uso se ha ampliado a otras enfermedades hepáticas. Una característica común a la mayoría de los marcadores séricos es que tienen un VPN muy razonable, lo que hace que los marcadores sean pruebas útiles para excluir enfermedades; pero un VPP justo, con muchos falsos positivos. En general, estas pruebas estiman la fibrosis incorporando marcadores que reflejan la lesión y/o complicaciones de la hipertensión portal (marcadores indirectos) y/o marcadores que miden la degradación/fibrogénesis de la matriz extracelular (marcadores directos).<sup>238</sup> Algunos ejemplos son la NFS, la puntuación BARD, el FIB-4, el índice APRI y el ELF score, algunos de los cuales se han desarrollado en apartados previos.

### **1.2.8 Pronóstico**

Se han propuesto varios factores aceleradores de la progresión de la enfermedad, que probablemente reflejen las diferencias relativas a los mecanismos de lesión predominantes en cada individuo. El consumo de alcohol se considera un factor de confusión en la mayoría de los pacientes con HGNA. Además, medir el grado en que la ingesta de alcohol afecta al individuo mediante informes inexactos y variabilidades genéticas en la susceptibilidad hepática a la lesión inducida por alcohol, supone un reto en la práctica clínica habitual. Es difícil saber qué cantidad de alcohol es “segura” en un paciente determinado, dado que no existe en la literatura médica una definición precisa de lo que constituye un “consumo significativo de alcohol”. En el contexto de los ensayos clínicos de HGNA el consumo significativo de alcohol se considera como la ingesta de más de 2 unidades de bebida estándar (UBE) al día en mujeres y más de 3 UBE/día en varones. Una UBE equivale a 10 gramos de alcohol, que a su vez son equivalentes a una copa de vino de 100 mililitros (ml) o una cerveza de 200 ml. Estos umbrales aparentemente arbitrarios se basan en los niveles por encima de los cuales se ha determinado que el riesgo de cirrosis es mayor; sin embargo, no se han estudiado específicamente en el contexto de la EHNA. El alcohol afecta significativamente a la progresión de la enfermedad hepática; pero dado que el papel de este en la alteración del curso del HGNA requiere aclaración y estudio, se debería enfatizar en el hecho de que no hay una cantidad inocua específica de alcohol en el contexto de EHNA, en lugar de afirmar que la ingesta por debajo de los umbrales de los ensayos clínicos es segura, o no altera el curso de la enfermedad.<sup>239, 240</sup>

Dada su alta prevalencia, otras causas de enfermedad hepática pueden coexistir con el HGNA (como la hepatitis vírica crónica, la enfermedad hepática autoinmune o la hemocromatosis) y éstas deben ser excluidas en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, otras formas de enfermedad hepática pueden modificar el curso del HGNA.

La presencia de comorbilidades comúnmente asociadas al HGNA, como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus o la resistencia a la insulina, el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico y la apnea obstructiva del sueño pueden aumentar el riesgo de enfermedad avanzada.<sup>241</sup>

Como se ha ido señalando hasta ahora, los pacientes con evidencia histológica de EHNA y fibrosis pronunciada (etapa >2), van a tener un riesgo aún mayor de resultados hepáticos adversos tales como la descompensación hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y mortalidad relacionada con el hígado. Este riesgo se incrementa de manera exponencial a medida que el estadio de fibrosis avanza a cirrosis. Específicamente, las tasas de mortalidad global y específica del hígado entre los pacientes con HGNA y EHNA son 0,77 por 1000 (rango, 0,33-1,77) y 11,77 por 1000 años-persona (rango, 7,10-19,53) y 15,44 por 1000 (rango, 11,72-20,34) y 25,56 por 1000 años-persona (rango, 6,29-103,80), respectivamente.<sup>242</sup> A día de hoy se reconoce que el estadio histológico de fibrosis es el determinante más claro de aparición de morbilidad y mortalidad hepática, mientras que la EHNA tiene una asociación más menos clara con dichos desenlaces y esto probablemente se deba a la alta colinealidad entre EHNA y la gravedad de la fibrosis.<sup>243</sup> La EHNA está presente en el 94 % de los pacientes con fibrosis en estadio 4 en comparación con solo el 35 % de aquellos con estadio 0 de fibrosis. Sin embargo, la identificación de este subconjunto de pacientes es de suma importancia, dada su proximidad a eventos hepáticos clínicamente relevantes.

La agrupación de comorbilidades en el síndrome metabólico es, con mucho, el rasgo más característico del HGNA, presente en el 36-67% de los pacientes con HGNA, y es un contribuyente importante de la progresión de la enfermedad.<sup>244, 245</sup> En un metanálisis de 81.411 pacientes, hubo un aumento significativo de la incidencia de síndrome metabólico durante un período de seguimiento de 5 años entre los pacientes con HGNA, con un riesgo relativo de 3,22 para los pacientes diagnosticados con ecografía.<sup>246</sup> La obesidad es casi omnipresente entre los pacientes con HGNA; el 75% de los pacientes que tienen sobrepeso y el 90-95% de los que padecen obesidad mórbida tienen HGNA<sup>247</sup>

En lo que respecta al pronóstico de los pacientes diagnosticados de fibrosis, es interesante conocer los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis de Taylor y colaboradores.<sup>248</sup> En los 10 estudios incluidos en el análisis sin ajuste de co-variables del metaanálisis que informaron eventos hepáticos clínicos, un total de 591 pacientes de 3338 sujetos (17,7%) con HGNA murieron durante el periodo de seguimiento. 8 estudios

en total informaron sobre muertes relacionadas con el hígado que ascendieron a 95 en 2729 pacientes incluidos (3,5%). Respecto al trasplante hepático, sólo 7 estudios recogieron esta variable durante el seguimiento e informaron 52 trasplantes hepáticos de un total de 2510 pacientes con HGNA (2,1%). En lo que respecta a los eventos debidos a morbilidad hepática, se comunicaron en 362 de 3125 (11,5%) pacientes. Entre dichos eventos se encontraban la ascitis, la encefalopatía hepática y el cáncer de hígado. El metanálisis mostró que, en comparación con los pacientes con HGNA sin fibrosis (estadio 0), los pacientes con fibrosis hepática tenían un riesgo relativo (RR) aumentado de mortalidad por todas las causas, por causas relacionadas con el hígado, de trasplante y morbilidad hepáticos, y de todos los eventos hepáticos. Este RR aumentado fue incremental de acuerdo con el estadio de fibrosis. En el análisis de los datos, ajustado por co-factores de confusión, un subgrupo de 6 estudios proporcionaron cocientes de riesgos instantáneos para eventos, en los subgrupos de pacientes de fibrosis leve a moderada (estadios 0-2) y los de fibrosis avanzada (estadio 3 o 4) basados en modelos de regresión de Cox multivariantes. En el análisis de los datos se apreció un claro incremento del riesgo de todos eventos hepáticos en el grupo de pacientes con fibrosis avanzada. 4 estudios incluidos en la revisión sistemática informaron resultados de eventos relacionados con la fibrosis en una cohorte de pacientes con HGNA, divididos en aquellos que presentaban EHNA y los que no. Se observó un aumento del riesgo no ajustado de eventos hepáticos, en pacientes con fibrosis avanzada independientemente de la presencia de esteatohepatitis. La magnitud del riesgo relativo no ajustado fue similar entre los pacientes con HGNA con y sin EHNA, con superposición del IC del 95% de las estimaciones del RR.

### **1.2.9 Tratamiento y prevención**

A pesar de la alta prevalencia de HGNA y su creciente impacto en la salud mundial, actualmente no existen tratamientos aprobados para la enfermedad por HGNA y la esteatohepatitis no alcohólica. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en la comprensión de la epidemiología y la fisiopatología de la enfermedad, pero en

contraposición se ha investigado de forma insuficiente en el campo de la terapéutica y la búsqueda de dianas de tratamiento. En este apartado resumiremos las estrategias terapéuticas y de prevención de la enfermedad por HGNA.<sup>249</sup>

- **Cambios en el estilo de vida**

Las modificaciones del estilo de vida (dieta, actividad física y ejercicio) siguen siendo el pilar central del manejo terapéutico del HGNA. Este enfoque apunta principalmente al control del peso corporal y los trastornos metabólicos, como objetivos fundamentales. El efecto del ejercicio físico sobre las lesiones histológicas de EHNA se desconoce hasta el momento, sin embargo, los datos preliminares de los estudios sugieren que el ejercicio tiene un efecto sobre los marcadores de apoptosis del hígado. Se ha demostrado que la actividad física muestra una relación dosis-efecto. En el caso del HGNA, la actividad vigorosa es mucho más beneficiosa para la EHNA y la fibrosis, que la actividad moderada.<sup>250, 251</sup>

Respecto a la ingesta calórica, el consumo excesivo de calorías provoca obesidad, que es uno de los principales factores de riesgo conocido de HGNA. Luego, la restricción calórica ejerce una reprogramación metabólica y una utilización eficaz del combustible por parte del cuerpo, reduciendo el daño oxidativo de las células. Se recomienda una ingesta calórica de 1200 a 1500 kcal/día en mujeres y de 1500 a 1800 kcal/día en hombres con HGNA.<sup>252</sup>

- **Tratamiento farmacológico**

Las medidas de intervención de la dieta y el estilo de vida no pueden implementarse con éxito la mayoría de las veces, o de forma mantenida en un porcentaje elevado de los pacientes. En aquellos pacientes que no pueden implementar cambios en el estilo de vida, o que presenta ya una enfermedad avanzada, van a necesitar tratamientos farmacológicos específicos, dirigidos a mejorar la inflamación hepática, la fibrosis y la esteatohepatitis. Varios ensayos clínicos aleatorizados han probado agentes farmacológicos que muestran mejorías histológicas relevantes en

esteatohepatitis. Entre ellos, sensibilizantes a la insulina (como las glitazonas o la metformina), antioxidantes (como la vitamina E) e hipolipemiantes.

### **1.3 PSORIASIS e HGNA**

#### **1.3.1 Aspectos generales**

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica muy prevalente. Afecta a más de 60 millones de adultos y niños en todo el mundo. Se presenta a cualquier edad y da lugar a una carga de morbilidad importante para las personas que la padecen, y una carga asistencial y económica para la sociedad. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó una resolución en la que reconocía a la psoriasis como una enfermedad *“crónica, no transmisible, dolorosa, desfigurante e incapacitante, y para la que no existe cura”*.<sup>253</sup>

Es una enfermedad que se asocia con varias condiciones médicas importantes, incluyendo depresión, artritis psoriásica y síndrome metabólico. Su forma más frecuente de presentación es la psoriasis vulgar, en forma de placas eritematodescamativas localizadas en todo el tegumento, pero sobre todo codos, rodillas, zona sacra y glúteos. Se produce como consecuencia de una susceptibilidad genética, (particularmente en presencia del alelo HLA-C\*06:02) y de desencadenantes ambientales como las infecciones estreptocócicas, el estrés, el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol. Los estudios inmunológicos y genéticos han identificado a la interleucina 17 (IL-17) y la interleucina 23 (IL-23) como impulsores clave de la patogénesis de la psoriasis. La orientación de los tratamientos hacia el bloqueo de estas citocinas proinflamatorias y al bloqueo del TNF $\alpha$  mediante terapias biológicas ha revolucionado el curso de la enfermedad.<sup>254</sup>

La psoriasis ocurre por igual en hombres y mujeres, con una edad media de inicio de 33 años. La prevalencia de la psoriasis se conoce en sólo el 19% de países de todo el mundo y se distribuye de forma desigual entre regiones geográficas. La prevalencia general varía de 0,1% en el este de Asia a 1,5% en Europa occidental, y es más alta en países de ingresos elevados. La prevalencia y la incidencia son menores en niños que en

adultos.<sup>255, 256</sup> La psoriasis se asocia con muchas enfermedades, sobre todo la artritis psoriásica, que es una condición inflamatoria articular seronegativa observada entre el 10 y el 40% de los pacientes con psoriasis. Se trata de una artritis asimétrica que afecta principalmente a las articulaciones interfalángicas distales.

Recientemente, la asociación de la psoriasis con la hipertensión, la obesidad, la diabetes tipo 2, y la dislipidemia (denominados de forma conjunta como síndrome metabólico), y la enfermedad cardiovascular ha recibido atención por parte de la comunidad científica. El infarto de miocardio se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis que en la población general, particularmente en personas con psoriasis grave y en una edad más joven. Se han informado hallazgos similares para el riesgo de accidente cerebrovascular. Estas condiciones son comúnmente consideradas como comorbilidades de la psoriasis, pero dada la duda en cuanto a la dirección de la causalidad ejemplificada por estudios de aleatorización mendeliana, la coexistencia de estas condiciones se describe mejor como multimorbilidad: la coexistencia de dos o más condiciones crónicas. Otras condiciones que ocurren más comúnmente en pacientes con psoriasis que en la población general incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la enfermedad renal crónica, el cáncer hepatobiliar, la enfermedad inflamatoria intestinal o el HGNA.<sup>257-259</sup>

### **1.3.2 Psoriasis e hidradenitis supurativa: similitudes**

La HS y la psoriasis son dos enfermedades inflamatorias muy prevalentes. En ambos casos, las células T helper (Th) 17 activadas se han implicado en la patogenia de la enfermedad. Los estudios experimentales han demostrado que la IL-12 y la IL-23 se expresan en grandes cantidades, por la activación de los macrófagos en la piel lesionada de HS; junto con la infiltración de linfocitos Th y CD4+ productores de IL-17. De manera similar, ahora se cree que el eje inmunitario IL23/Th17 es central en la patogenia de la psoriasis. Se ha demostrado que, en los pacientes con psoriasis, el receptor IL23 está sobreexpresado en las células dendríticas dérmicas y epidérmicas. El bloqueo de IL17A

o del receptor de IL17 es, hoy en día, un mecanismo terapéutico eficaz en la psoriasis en placas. En consecuencia, informes de casos recientes sugieren un efecto terapéutico de secukinumab (anti-IL17) en HS refractaria. Además, se han demostrado niveles elevados de TNF- $\alpha$  que dan como resultado la activación de neutrófilos tanto en pacientes con HS como con psoriasis, lo que puede explicar la buena respuesta para inhibidores de TNF- $\alpha$  en ambas condiciones.<sup>260, 261</sup>

En un estudio reciente de Navrazhina y colaboradores, se determinaron los perfiles de biomarcadores séricos en ambas enfermedades. En su cohorte de pacientes con enfermedad moderada-grave, los sueros de pacientes con HS demostraron más alteraciones inflamatorias que los de pacientes con psoriasis. Entre las características compartidas por ambas enfermedades estaba la regulación al alza de la citocina Th17, la IL-17A; y la CXCL10 relacionada con IFN- $\alpha$ /Th1, presentando una sobreexpresión comparable en las dos enfermedades. Además, ambas entidades compartían una sobreexpresión de proteínas de la vía Th17 y Th1. Los niveles de TNF estaban aumentados sólo en HS, y la señalización del TNF también fue el regulador aguas arriba más importante en HS que en la psoriasis. Después del TNF, la señalización de IL-1b fue el siguiente regulador ascendente con mayor presencia en HS frente a psoriasis. A pesar del predominio de la señalización de IL-1b, IL-1 $\alpha$  no se reguló positivamente en HS en este estudio. También encontraron un desequilibrio en los marcadores relacionados con los neutrófilos, especialmente en HS, con el marcador relacionado con neutrófilos CD177 que presenta una regulación positiva comparable en ambas enfermedades, y PGLYRP1 significativamente regulado al alza y correlacionado con la gravedad de la enfermedad sólo en HS.<sup>262</sup>

Recientemente se ha publicado un estudio que compara biomarcadores proteicos inflamatorios en la piel de pacientes con HS, con psoriasis y controles sanos. Concluyen que tanto en la piel con HS como la piel con psoriasis presenta un aumento significativo de proteínas relacionadas con las células Th1 y Th17, así como TNF $\alpha$ ; pero con mayor cantidad en HS. Además, detectan un mayor componente de proteínas inflamatorias en la piel perilesional (aparentemente sana) de pacientes con HS, frente a la piel no afectada por la psoriasis de este grupo. Luego, presumiblemente, la HS es una

enfermedad con un perfil inflamatorio mayor y una distribución de esa inflamación mucho más difusa que la psoriasis.<sup>263</sup>

Tanto la psoriasis como la HS comparten factores agravantes y comorbilidades similares, entre las que destacan el tabaco, la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico. El aumento del estrés oxidativo, de niveles de marcadores inflamatorios, como el TNF- $\alpha$ , en el contexto del síndrome metabólico, de la psoriasis y de la HS podrían explicar la relación.<sup>264, 265</sup> El creciente interés de la asociación entre enfermedades dermatológicas y factores de riesgo cardiovascular se remonta al siglo pasado. Un artículo alemán de Strauss et al. de 1897 asoció la psoriasis con la diabetes.<sup>266</sup> La idea surgió en la Primera Guerra Mundial cuando se observó que la incidencia de psoriasis disminuyó. Se especuló si esto se debía a la escasez de alimentos, especialmente las grasas, relacionando la psoriasis con el metabolismo de los lípidos.<sup>267</sup> Hoy en día, la inflamación se sitúa en el centro de la comprensión de la aterosclerosis y, por lo tanto, de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Además, estudios recientes sugieren que la fibrilación auricular, que es un factor de riesgo conocido de accidente cerebrovascular, se relaciona tanto con la inflamación como con la psoriasis.<sup>268</sup> Otras enfermedades inflamatorias mediadas por Th1 como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el liquen plano y recientemente la HS, se han relacionado con factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo.<sup>266</sup> El tratamiento con estatinas de pacientes con psoriasis, que se considera que tienen propiedades tanto hipolipemiantes como antiinflamatorias, pueden tener un efecto sobre la clínica cutánea, lo que apoyan la teoría de patogenia compartida de la psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular.<sup>269</sup> Tanto la psoriasis como la HS se asocian de forma estadísticamente significativa a la presencia de síndrome metabólico. La fisiopatología que se halla detrás de la asociación entre HS/psoriasis y síndrome metabólico se encuentra aún sin dilucidar. Algunos autores especulan que la inflamación crónica presente tanto en la HS como en la psoriasis sería el eje central de su asociación con el síndrome metabólico. La evidencia sugiere que HS y psoriasis involucran la vía mediada por Th1. Además, la obesidad asociada a ambas entidades podría conducir posteriormente a la producción de citocinas proinflamatorias, creando un entorno inflamatorio crónico de bajo grado. Se

postula que esta inflamación crónica es una carga para el organismo; y que podría afectar a todo el sistema endotelial y vascular, creando el vínculo hacia la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico. Por otro lado, se ha especulado si las citoquinas inducidas por la obesidad, que promueven la angiogénesis y la remodelación vascular, podrían contribuir aún más a la patogénesis de la psoriasis.<sup>266</sup>

La HS y la psoriasis se asocian con una calidad de vida deteriorada y la aparición de depresión. La estigmatización que experimentan estos pacientes podría eventualmente conducir a cambios de comportamiento, como el estilo de vida sedentario, comer en exceso e inactividad física; con la consiguiente obesidad que llevaría a un estado proinflamatorio.<sup>270</sup> Desde una perspectiva neuropsicológica se podría especular si la programación fetal cerebral está alterada en pacientes con HS o psoriasis, lo que condujese a un aumento del apetito. El estrés y la estigmatización debido a padecer HS y psoriasis podrían conducir a niveles elevados de cortisol y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo, con la subsiguiente tendencia a los componentes del síndrome metabólico, como la diabetes y la hipertensión. El síndrome metabólico también ha sido vinculado con la depresión. Así, una posible depresión provocada por la estigmatización de tener una enfermedad de la piel podría, en teoría, contribuir a desarrollar síndrome metabólico.<sup>271</sup>

Una amplia gama de farmacoterapia para psoriasis o HS puede afectar a las variables de las que depende el síndrome metabólico, a través de efectos secundarios bien conocidos. La prednisona puede causar diabetes, la ciclosporina provoca hipertensión y los retinoides pueden aumentar los niveles de colesterol. Por otro lado, el metotrexato se ha relacionado con la disminución del riesgo cardiovascular.<sup>272</sup> Por lo tanto, la farmacoterapia dermatológica podría contribuir a impulsar el síndrome metabólico en pacientes con psoriasis y/o HS.

El estrés oxidativo, que se cree que juega un papel en síndrome metabólico, es un estado de desequilibrio oxidante/antioxidante, es decir, la cantidad de radicales libres de oxígeno en el organismo es más grande que la capacidad antioxidante del cuerpo. Se podría plantear la hipótesis de que los pacientes con HS o psoriasis han heredado una disfunción mitocondrial que conduce a alteraciones en el metabolismo básico y la susceptibilidad subsiguiente a aumentar de peso y aumentar los radicales

libres de oxígeno, mediado por mitocondrias creando estrés oxidativo. El estrés oxidativo está relacionado con el daño endotelial, y por lo tanto podría afectar a todo el sistema vascular.<sup>273, 274</sup>

Respecto a la concurrencia de ambas enfermedades (HS y psoriasis), un estudio de población a gran escala en Israel informó una mayor prevalencia de HS en pacientes con psoriasis que en la población general. La coexistencia de las dos enfermedades se asoció a un aumento de la prevalencia de la obesidad y el tabaquismo.<sup>264</sup> En un estudio danés realizado en un único centro, se observó un riesgo tres veces más alto de psoriasis en pacientes con HS que en la población general.<sup>275</sup> Se ha demostrado que los pacientes con HS-psoriasis padecen más comorbilidades psicológicas y reumatológicas en comparación con pacientes con HS o psoriasis aisladas. En el mismo estudio se observó un aumento de cuatro veces la frecuencia de espondiloartropatías inflamatorias en pacientes con HS y psoriasis, en comparación con HS sólo.<sup>276</sup>

### **1.3.3 Psoriasis e HGNA**

Se ha demostrado ampliamente que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica y que los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la psoriasis pueden conducir a cambios patológicos en muchos otros tejidos y órganos.<sup>277</sup> La investigación en comorbilidades de la psoriasis nos ha enseñado de manera ejemplar lo importante que es tener una visión “holística” de nuestros pacientes. Recientemente, otro órgano se ha convertido en el foco de atención para las correlaciones de los cambios inflamatorios en psoriasis: el hígado. Se ha determinado que el HGNA está asociado con un riesgo significativamente mayor de psoriasis severa y es también un predictor de la gravedad de la psoriasis. Por el contrario, los pacientes con psoriasis tienen una prevalencia significativamente mayor de HGNA, y un mayor riesgo de progresión grave a EHNA. La psoriasis también se ha identificado como un predictor de fibrosis hepática avanzada.<sup>278</sup>

En un reciente metaanálisis llevado a cabo por Bellinato y colaboradores<sup>279</sup> identificaron 15 estudios observacionales (de casos y controles y transversales) con un

total de 249 933 pacientes con psoriasis (49 % con EHGNA) y 1 491 402 controles (36 % con EHGNA). Concluyeron que la psoriasis se asocia con enfermedad por HGNA (n = 11 estudios; odds ratio [OR] de efectos aleatorios agrupados 1,96, IC del 95 % 1,70–2,26;  $I^2=97\%$ ,  $p<0,01$ ). Los pacientes con psoriasis e HGNA tuvieron una mayor afectación de la superficie corporal por lesiones de psoriasis, y un mayor índice de gravedad (PASI) que los pacientes con psoriasis sin HGNA (n = 8 estudios, diferencia de medias ponderada combinada: 3,93, IC del 95 %: 2,01–5,84;  $I^2=88\%$ ,  $p<0,01$ ). El riesgo de HGNA fue marginalmente mayor en pacientes con artritis psoriásica que en aquellos con psoriasis sola (n = 5 estudios, efectos aleatorios agrupados OR 1,83, 95 % IC 0,98-3,43;  $I^2=64\%$ ,  $p=0,03$ ). Los análisis de sensibilidad no alteraron estos hallazgos y el gráfico de embudo no mostró ningún sesgo de publicación.

Ambas enfermedades generalmente comparten un medio inflamatorio, dislipidemia e hiperlipidemia, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad severa como factores de riesgo comunes. El nexa etiopatogénico podría encontrarse en el TNF, que contribuye a la proliferación de queratinocitos, la angiogénesis y la inducción de muchos procesos inflamatorios inmunomediados en la psoriasis; y que también está involucrado en la fibrosis hepática y la resistencia a la insulina. De manera similar, IL-1 e IL-6 estimulan la proliferación de queratinocitos y además contribuyen a la resistencia a la insulina y, en el hígado, a la activación y producción de citocinas proinflamatorias en las vías de señalización MAP (proteína activada por mitógenos) y ERG (gen relacionado con la transformación específica de E-26).<sup>280</sup> Por otro lado, también aparecen factores que se han considerado principalmente relevantes para las funciones metabólicas y hepáticas, y que intervienen en los procesos inflamatorios en la psoriasis. Por ejemplo, la resistina y la adiponectina estimulan la producción de citoquinas inflamatorias y la leptina promueven la proliferación de queratinocitos, la angiogénesis y la inflamación mediada por Th1.

Las erupciones cutáneas psoriásicas evolucionan como consecuencia de la hiperproliferación de la epidermis por queratinocitos disfuncionales, resultando en paraqueratosis y acantosis. Los queratinocitos son a su vez estimulados por un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. Las células Th que secretan IL-17 proinflamatoria son uno de los mediadores centrales en la

patogenia de la psoriasis, y son activadas por citocinas proinflamatorias como la IL-23. Además de producir IL-17, promueven una variedad de factores que incluyen interferón- $\gamma$  e IL-22. Este último es un fuerte mediador de la proliferación de queratinocitos y un potenciador de la inflamación dérmica a través de una activación de STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3). La familia IL-17 está compuesta por seis miembros, incluidos IL-17A, B, C, D, E (también conocido como IL-25) y F. De estos, IL-17A es el mejor caracterizado y al que se refieren la mayoría de los estudios. En la psoriasis, IL-17A y F, producidas por las células auxiliares T, así como IL-17C y E, principalmente producidas por queratinocitos, median la inflamación mediante el reclutamiento de neutrófilos y la formación de microabscesos y, por lo tanto, vinculan el sistema inmunitario adaptativo e innato en la patogenia de la psoriasis. Tales cascadas proinflamatorias han ganado considerable interés en los últimos años, ya que pueden ser un objetivo específico en el tratamiento de la psoriasis. Aparte de las células T y el sistema adaptativo innato, hallazgos recientes sugieren que las células B productoras de IL-10 antiinflamatorias (Bregs) están involucradas en la psoriasis.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad por HGNA se basa en la inducción de lípidos, daño hepatocelular, inflamación mediada por células inmunitarias y fibrosis hepática consecutiva. El desarrollo de HGNA se describe mediante una hipótesis en la que la resistencia a la insulina y la obesidad favorecen una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos. Ello aumenta la sensibilidad de los hepatocitos al estrés oxidativo, las endotoxinas y la acción de citoquinas, provocando inflamación tisular consecutiva. Estos eventos facilitan la transición de la esteatosis simple a EHNA. La inflamación tisular está mediada por la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-17 por células hepáticas residentes (hepatocitos, células estrelladas hepáticas) y células inmunitarias (células de Kupffer, células natural *killer* (NK), neutrófilos). La contribución de IL-17 a la patogenia de ambas entidades, psoriasis y NAFLD es intrigante. Las células Th17 se pueden detectar en el tejido adiposo y la propia IL-17 regula el metabolismo de la glucosa y la adipogénesis. Asimismo, las células Th17 secretoras de IL-17(A) puede promover la progresión de la esteatosis simple a la EHNA.

Es importante destacar que no solo el HGNA parece estar relacionado con la psoriasis a través de un proceso inflamatorio crónico; en los últimos años, se ha

aportado evidencia de una asociación entre el síndrome metabólico, que incluye diabetes y obesidad, o enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, y una inflamación mediada por IL-17.<sup>281</sup>

#### **1.4 HS e HGNA**

En los últimos años, la asociación entre HGNA y psoriasis, ha llevado a los investigadores al estudio de esta enfermedad hepática en pacientes con HS, dada la similitud inflamatoria, perfil de comorbilidades y armas terapéuticas que comparten la HS y la psoriasis; y que llevaban de forma lógica a plantear que también pudiera existir asociación entre el HGNA y la HS.

Hasta el momento solo dos estudios se han publicado al respecto. El primero de ellos en 2019, de Damiani y colaboradores<sup>282</sup> Realizan un subanálisis de un estudio retrospectivo previo realizado en 4 hospitales. En su cohorte había 83 pacientes: 51 pacientes con HS solamente, 20 pacientes con HS/HGNA y 12 con HS/EHNA. Analizaron las comorbilidades inflamatorias que estuvieron presentes en el 3,9% de los pacientes que tenían únicamente HS, en el 25% de los pacientes con HS/HGNA y el 58,3 % de los pacientes con HS/EHNA (P < 0,001). Fue el primer estudio que comenzó a dilucidar la asociación entre HGNA e HS.

Ese mismo año, el grupo de Durán-Vián<sup>283</sup> llevó a cabo un estudio de casos y controles que incluyó a 70 pacientes con HS y 150 pacientes sanos, emparejados por edad y sexo. Les realizaron ecografías hepáticas y elastografías transitorias para determinar la prevalencia de HGNA en los distintos grupos, excluyendo otras causas secundarias de enfermedad hepática crónica. La prevalencia de HGNA resultó significativamente mayor en pacientes con HS en comparación con los controles (72,9 % frente a 24,7 %: P < 0,001). En el análisis del modelo de regresión multivariante ajustado por edad, sexo y factores de riesgo metabólicos clásicos para HGNA, la HS se asoció de forma significativa e independiente con la presencia de HGNA (OR 7,75 intervalo de confianza (IC) 2,54-23,64; p < 0,001). Con lo que concluyeron que existe una alta

prevalencia de HGNA en pacientes con HS, que es independiente de los factores de riesgo metabólicos clásicos.



## 2. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

---

### 2.1 HIPÓTESIS

Los pacientes que padecen HS tienen una mayor prevalencia de HGNA que la población general.

### 2.2 OBJETIVOS

#### **Objetivo general:**

1. Estimar la prevalencia de HGNA en pacientes con HS moderada o grave, atendidos en la Unidad de Hidradenitis Supurativa del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Dr.Balmis de Alicante.

#### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características epidemiológicas, biométricas y clínicas de nuestra serie de pacientes con HS, así como sus comorbilidades, antecedentes farmacológicos y hábitos de vida.
2. Evaluar la asociación entre HGNA e HS.
3. Valorar si la presencia de HGNA se relaciona con la gravedad de la HS (medida mediante el estadio Hurley, escala Sartorius modificada, IHS4 y número de áreas afectadas) y/o con el tiempo de evolución de la enfermedad.

## **3. METODOLOGÍA**

---

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, analítico, de corte transversal, para estudiar la prevalencia de HGNA en pacientes con y sin HS, mediante la realización de ecografías hepáticas para su diagnóstico.

Dado que la edad avanzada, el sexo masculino y la obesidad se han asociado a la presencia de HGNA; con el objetivo de evitar dichos factores de confusión a la hora de analizar los resultados, en el diseño del estudio se decidió aparear el grupo de HS y el grupo de sujetos sanos por edad (+/- 5 años), sexo y rangos de IMC (<25 kg/m<sup>2</sup> vs sobrepeso/obesidad ≥25 kg/m<sup>2</sup>).

### **3.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Universitario Dr.Balmis de Alicante, y tanto los pacientes que fueron incluidos como los sujetos sanos pertenecían a dicho centro. Concretamente se desarrolló en la Unidad de Hidradenitis Supurativa del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Dr.Balmis de Alicante.

### **3.3 POBLACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL**

La población susceptible de ser incluida en el estudio fueron pacientes y/o sujetos sanos del área de Salud que corresponde al HGUA y que acudían a la Consulta de HS del HGUA; así como sus acompañantes sanos para el grupo comparativo, si cumplían los criterios de inclusión y no de exclusión que se señalan a continuación. Además, debían formalizar su deseo de participar en el estudio tras haber entendido las características del mismo mediante la lectura de la Hoja de información al paciente (Anexo 2) y la firma del consentimiento informado (Anexo 3).

**Criterios de inclusión del grupo de HS:**

Edad  $\geq 35$  años y  $< 65$  años

Diagnóstico de HS realizado por un Dermatólogo

Al menos 5 años de duración de la enfermedad

Hurley II-III

Comprensión y aceptación del estudio y firma del consentimiento informado

**Criterios de inclusión de grupo de comparación sano:**

Edad mayor o igual de 35 años y menor de 65 años

Sin antecedentes de nódulos, fístulas o abscesos en áreas intertriginosas

Comprensión y aceptación del estudio y firma del consentimiento informado

**Criterios de exclusión para ambos grupos:**

Edad menor de 35 años y mayor o igual de 65 años

Embarazo y lactancia

Enolismo: Consumo de más de 3 unidades de bebida estándar (UBE)/día en varones y  $> 2$  UBE/día en mujeres.

Historia de hepatopatía previa: Hepatitis autoinmune, VHB, VHC...

Consumo de fármacos hepatotóxicos que hayan causado daño hepático

Historia de enfermedades inflamatorias crónicas (psoriasis, lupus, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal...)

En el caso del grupo de HS quedaron excluidos:

- Pacientes con Hurley I

- Pacientes con menos de 5 años de evolución de la enfermedad.

### **Cálculo del tamaño muestral:**

El objetivo del estudio era demostrar que la proporción de pacientes con HS que presentan HGNA es diferente a la proporción de diagnósticos de HGNA en población sana. En el momento del diseño del estudio no existían datos de prevalencia de HGNA en pacientes con HS. Por ello realizamos un estudio piloto en el que incluimos 10 pacientes con HS, que cumplían los criterios de inclusión. Se llevaron a cabo ecografías hepáticas a todos los pacientes y se determinó la prevalencia de HGNA en esa serie piloto. La prevalencia de HGNA fue del 50%. En psoriasis, tal y como se ha comentado previamente, se ha estimado una prevalencia de HGNA de en torno al 50%<sup>281</sup> (Heitmann et al., 2021); datos muy similares a los de nuestro estudio piloto.

Para el cálculo del tamaño muestral tuvimos en cuenta:

- a. La magnitud de la diferencia a detectar que tenga interés clínicamente relevante. Se compararon dos proporciones.  
Asumimos que la prevalencia de HGNA en HS era de 50% y de 28.1% en el grupo comparativo (población general), tomado del estudio de Gisondi et al.<sup>284</sup>
- b. Seguridad del estudio. Consideramos un error  $\alpha$  de 5% y un nivel de confianza o seguridad  $(1-\alpha)$  del 95%
- c. Poder estadístico  $(1 - \beta)$ . Consideramos un error  $\beta$  de 20 y un poder del 80%
- d. Preparamos un contraste de hipótesis bilateral de proporciones ya que es más conservador y disminuye el riesgo de cometer un error de tipo I.
- e. Asumimos una pérdida del 15%

Teniendo en cuenta todos estos parámetros el tamaño muestral sería de **120 sujetos en cada grupo**.

### **3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO**

Tanto en el grupo de HS, como en el grupo de sujetos sanos se recogieron las siguientes variables:

- **Variables epidemiológicas:** Sexo, edad
- **Variables biométricas:** Peso (kg), talla (m), perímetro abdominal (cm), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y tensión arterial (mmHg)
- **Variables sociológicas y comorbilidades:** Tabaquismo, hábito enólico, dislipemia, diabetes mellitus, HTA, síndrome metabólico y eventos cardiovasculares previos
- **Variables analíticas:**
  - 4 Bioquímica: Glucosa, creatinina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, ferritina, albúmina, PCR-ultrasensible (PCR-us)
  - Hemograma: Hemoglobina, corpuscular medio, leucocitos, plaquetas
  - Estudio de coagulación: INR, Índice de Quick, APTT, tiempo de protrombina
  - Hemoglobina glicosilada
  - Insulina
  - Serología de virus de la hepatitis B y C

En el grupo de HS se determinaron y registraron las siguientes variables en relación con la enfermedad:

- Estadío Hurley (Anexo 4)

- Sartorius modificado (Anexo 5)
- IHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*) (Anexo 6)
- Edad de inicio de la enfermedad
- Duración de la enfermedad
- Presencia de sinus pilonidal
- Número de áreas afectadas
- Localizaciones de afectación por la enfermedad
- DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) (Anexo 7)
- Presencia de dolor en los últimos 7 días (escala analógica visual) (Anexo 8)
- Presencia de prurito en los últimos 7 días (escala analógica visual) (Anexo 9)

En ambos grupos se determinaron las siguientes variables en relación con la presencia de HGNA:

- Esteatosis hepática (HGNA) determinada por ecografía
- Grado de HGNA
- Índice HOMA-IR (Anexo 10)

En caso de determinar presencia de HGNA, se determinó el riesgo de fibrosis hepática mediante estas dos escalas:

- NAFLD Fibrosis Score (Anexo 11)
- FIB-4 (Anexo 12)

### **3.5 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS**

El periodo de inclusión se llevó a cabo desde octubre de 2018 hasta octubre de 2019. Durante dicho periodo, se ofreció participar en el estudio a todo paciente atendido en la consulta monográfica de HS que cumplía los criterios de inclusión, una vez explicada la hoja de información al paciente y tras su aceptación de las condiciones del estudio y firma del consentimiento informado. Del mismo modo, se ofreció participar a todos aquellos acompañantes que acudían a la consulta señalada previamente, siempre que cumpliesen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Este proceso se realizó respetando el apareamiento de ambos grupos por edad (+/- 5 años), sexo y rangos de IMC (<25 kg/m<sup>2</sup> vs ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>).

En la **visita de inicio** se recogieron las siguientes variables, que fueron registradas en la hoja de recogida de datos (Anexo 13):

- A. Las variables epidemiológicas, antecedentes personales, variables biométricas y aquellas relacionadas con la enfermedad en el caso del grupo de HS
- B. Se solicitó un análisis de sangre a todos los participantes, con la determinación de variables señalada en el apartado previo
- C. Se solicitó una ecografía hepática para despistaje de HGNA, y si existía, establecer el grado de esteatosis

Metodología en la **visita de ecografía hepática**:

Dos radiólogos especialistas en ecografía hepática realizaron ecografías hepáticas a todos los pacientes incluidos en el estudio. Los radiólogos eran ciegos respecto a qué grupo (HS/control sano) pertenecía el paciente. Utilizaron un ecógrafo Toshiba Aplio 300 con una sonda abdominal Convex de 6 MHz (Canon Medical Systems

S.A. España). El diagnóstico de esteatosis hepática se basó en el hallazgo de las características ecográficas propias de la entidad y que han sido especificadas en apartados previos. (Figura 8) En aquellos sujetos en los que se determinó la existencia de HGNA, se clasificó en 3 grados:

- Esteatosis grado I (leve): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta y la pared del diafragma
- Esteatosis grado II (moderada): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático con “borramiento” o mala visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta, pero visualización de la pared del diafragma
- Esteatosis grado III (grave): Aumento significativo de la ecogenicidad del hígado, ausencia de visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta y de la pared del diafragma



Figura 8. Imagen del procedimiento de realización de ecografía hepática a uno de los pacientes incluido en el estudio

Tras revisar los resultados de las ecografías hepáticas; en aquellos pacientes que presentaban esteatosis se llevó a cabo la determinación del riesgo de fibrosis hepática mediante las herramientas FIB-4 y NAFLD score. Si estas escalas mostraban un resultado de estimación de fibrosis de grado  $\geq 2$ , los pacientes eran remitidos al Servicio de Medicina Digestiva de nuestro hospital, para su valoración y seguimiento oportuno.

Todas las variables recogidas se integraron en una base de datos, para su análisis posterior.

### **3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron recogidos en una base de datos e introducidos con procedimientos de anonimización. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico Stata 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

El análisis estadístico se dividió en los siguientes apartados:

1. ***Descripción de la muestra.*** Se describió la muestra de análisis (pacientes con y sin HS) mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar [DS] y rango intercuartílico [RIQ]) en función de su distribución, evaluada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables categóricas se utilizaron tablas de frecuencias y distribución de porcentajes.

2. ***Comparación de los grupos de estudio.*** Se compararon las características sociodemográficas, analíticas y clínicas de los pacientes con y sin HGNA. Para ello se utilizaron pruebas de contraste de hipótesis para variables cuantitativas (t de Student o

U de Mann-Whitney, en función de la distribución de las variables) y cualitativas (chi cuadrado).

3. **Determinantes del HGNA.** Se llevó a cabo el estudio de la asociación entre la presencia de HS y el desarrollo de HGNA. Se construyeron modelos de regresión logística y se calculó la medida de asociación (OR) junto con su intervalo de confianza al 95% (IC). La variable dependiente de los modelos fue el desarrollo de HGNA (si/no) y como variable independiente se utilizó la existencia de HS. Se exploró el efecto de otros posibles determinantes del HGNA mediante regresión logística bivariante y el cálculo del OR crudo para cada uno de ellos. Posteriormente, se diseñaron modelos multivariantes para evaluar la asociación independiente de la HS, una vez controlado el efecto de los factores de confusión (IMC, dislipemia, diabetes, síndrome metabólico, tabaquismo, etc.). Para la inclusión de variables en los modelos multivariantes se tuvo en cuenta los resultados del análisis bivariante (variables con valor  $p < 0,250$ ), el sentido teórico y el tamaño de la muestra. En el primer modelo (completo o saturado) se incluyeron las variables que en el análisis bivariante obtuvieron un valor  $p < 0,250$ . Se realizaron modelos con exclusión sucesiva de variables, según su valor  $p$  y la ausencia de un cambio en el OR de la HS  $> 10\%$ , hasta poder explicar el HGNA con el modelo más parsimonioso. La comparación entre modelos se realizó mediante las medidas de información de Aikaike y Bayesiana (AIC y BIC, respectivamente).

4. **Asociación de la HS con el HGNA y grado de esteatosis.** Se realizó un estudio de asociación entre la HS, y sus principales características, y el desarrollo de fibrosis hepática mediante modelos logísticos bivariantes con cálculo de los OR crudos, junto con los IC 95%. La variable dependiente de los modelos fue el desarrollo de fibrosis (grado F2-F3 vs F0-F1 de la escala FIB4) y la variable independiente principal la existencia de HS. Se evaluó la posible asociación con las siguientes características de la HS: número de áreas afectadas, años de evolución de la enfermedad, DLQI, PCR-us, y gravedad de la enfermedad medido mediante las escalas Hurley, Sartorius e IHS4. En el caso de que se observase asociación en el análisis bivariante, se construirían modelos logísticos

multivariantes para calcular el efecto independiente de la HS, y sus características, sobre el desarrollo de fibrosis.

### **3.7 ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo de este proyecto de investigación cumple los principios enunciados en la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial en Helsinki, en junio de 1964. Además, cumple los principios del Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la legislación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. En concreto, tanto la gestión de datos recogidos, como el manejo de las historias clínicas cumplirán en todo momento con las exigencias de la Ley Orgánica de 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

El proyecto de investigación fue estudiado y aprobado por el Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Departamento de Salud de Alicante, en la sesión del día 26 de septiembre de 2018 (Acta 2018/07), estableciéndole el número de referencia CEIm: P.I 2018-62. (Anexo 14)

Todos los investigadores actuaron de acuerdo con los requerimientos de dicho Comité durante todo el desarrollo del estudio.



## 4. RESULTADOS

---

### 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En total, se incluyeron en el estudio 125 pacientes con HS y 120 controles sanos. La edad media de los participantes fue de 48 años, y el 51.4% eran mujeres. (Figura 5)

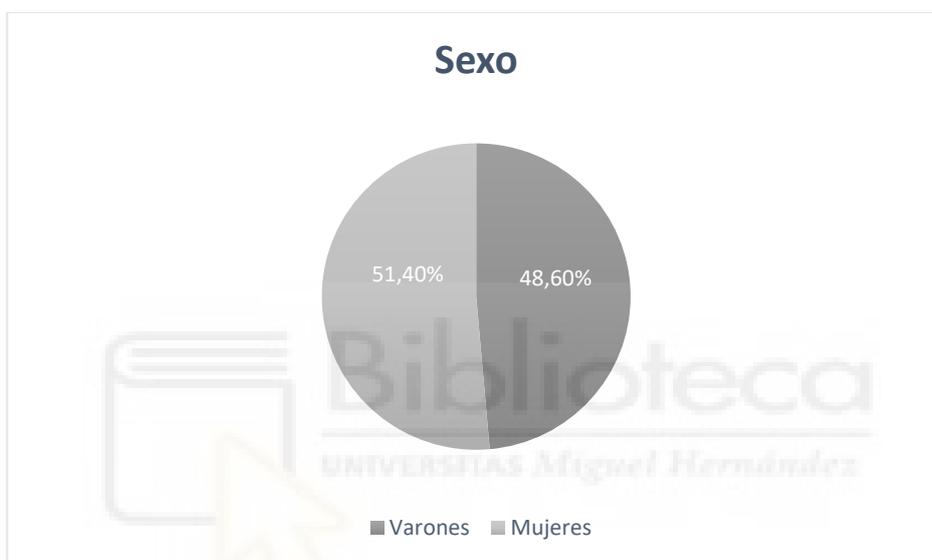


Figura 9. Distribución de la muestra por sexos

Aunque los grupos fueron apareados por rangos de IMC (<25 ó  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), la mediana de la variable IMC fue ligeramente mayor en pacientes con HS (31,2 kg/m<sup>2</sup> versus 28.8 kg/m<sup>2</sup>). El síndrome metabólico se detectó en 60 (43.4%) pacientes con HS, en comparación con el grupo sano en el que estaba presente en 42 (35%) sujetos (P=0.034) (Tabla 1).

**Tabla 1. Descripción de la muestra. Hallazgos epidemiológicos y clínicos. Variables continuas y categóricas**

Variable	Hidradenitis supurativa		Valor p
	Sí (N=125)	No (N=120)	
Edad (mediana; RIC)	47 (41-53)	49 (43-56)	0.073
Sexo femenino N(%)	64(51.2%)	62(51.7%)	0.942
IMC kg/m <sup>2</sup> (mediana; RIC)	31.2 (27.3-35.0)	28.8 (26.8-31.0)	<b>&lt;0.001</b>
Pm abdominal (media±DE)	106.9±14.4	101.7±10.9	<b>0.002</b>
HOMA- IR(mediana; RIC)	2.19 (1.47-4.35)	1.89 (1.24-2.96)	<b>0.016</b>
Diabetes mellitus N(%)	16 (12.8%)	7(5.8%)	0.062
HTA N(%)	43 (34.4%)	29 (24.2%)	0.079
Dislipemia N (%)	50 (40%)	44 (36.7%)	0.644
Síndrome metabólico N(%)	60 (43.4%)	42 (35%)	<b>0.034</b>
Tabaquismo N(%)	93 (74.4%)	47(39.2%)	<b>&lt;0.001</b>

\* RIC: Rango intercuartilico, IMC: Índice de masa corporal, kg: kilogramos, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, Pm: perímetro abdominal (cm: centímetros), HOMA-IR: *Homeostatic model assessment- Insulin resistance*, HTA: Hipertensión arterial

Los valores del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en pacientes con HS también fueron más altos que en el grupo comparativo sano (mediana 2.19 vs 1.89, P=0.01), al igual que los marcadores de inflamación como el ratio neutrófilo-linfocito (NLR) y la PCR-us. (Tabla 2)

**Tabla 2. Descripción de la muestra. Hallazgos analíticos. Variables continuas y categóricas**

Variable	Hidradenitis supurativa		Valor p
	Sí (N=125)	No (N=120)	
Ácido úrico (media±DE)	5.3±1.3	5.1±1.2	0.212
GOT (mediana; RIC)	18 (15-22)	20 (16-23)	0.102
GPT (mediana; RIC)	18 (14-23)	19 (15-25)	0.224
GGT (mediana; RIC)	25 (17-37)	22 (16-29)	0.069
Plaquetas (mediana; RIC)	259 (213-308)	250 (219-281)	0.196
Albúmina (mediana; RIC)	3.93 (3.68-4.12)	4.08 (3.78-4.26)	0.007
PCR (mediana; RIC)	0.64 (0.28-1.09)	0.15 (0.06-0.43)	<b>&lt;0.001</b>
Ratio N/L (mediana; RIC)	1.77 (1.39-2.33)	1.48 (1.10-2.03)	<b>&lt;0.001</b>

\* RIC: Rango intercuartilico, PCR: proteína C reactiva, Ratio N/L: Ratio neutrófilo-linfocito

La ecografía hepática indicó la presencia de HGNA en 72 (57.6%) de los pacientes con HS versus 38 (31.7%) individuos del grupo comparativo sano (P<0.001). De los 72 casos de esteatosis hepática en pacientes con HS, la gravedad del HGNA se clasificó como leve en 30 de ellos (41.6%), moderada en 25 (34.7%) pacientes y en 17 (23.6%) sujetos con HS fue grave. (Tabla 3; Figura 6)

**Tabla 3. Descripción de la muestra. Hallazgos ecográficos**

Variable	Hidradenitis supurativa		Valor p
	Sí (N=125)	No (N=120)	
<b>Esteatosis Hepática N (%)</b>	<b>72 (57.6%)</b>	<b>38 (31.7%)</b>	<b>0.001</b>
-Leve	30(24%)	18 (15%)	
-Moderada	25 (20%)	12 (10%)	
-Grave	17(13.6%)	8 (6.7%)	

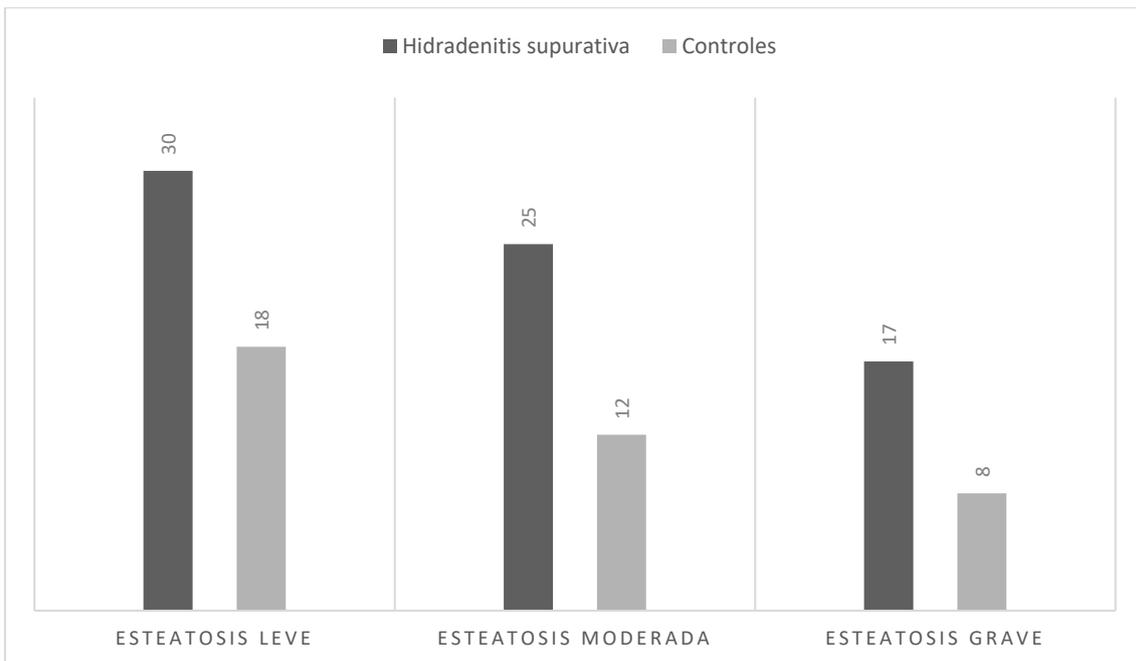


Figura 10. Distribución de la variable esteatosis leve, moderada y grave en los grupos de HS y grupo control sano. El número corresponde a la n de pacientes

Respecto al grupo de pacientes con HS, la mediana de edad de inicio de la enfermedad fue de 25 años, y la mediana de duración de la HS fue de 24 años. De los 125 pacientes con HS, 97 (77.6%) se clasificaron como Hurley II y 28 (22.4%) como Hurley III. La mediana del número de localizaciones afectadas por la HS fue 3; siendo las axilas y las ingles las localizaciones más comúnmente afectadas. El 33% de los pacientes con HS incluidos en el estudio referían antecedente de sinus pilonidal. (Tabla 4)

**Tabla 4.- Hallazgos clínicos en el grupo de pacientes de HS**

<b>Variable</b>	<b>Hidradenitis supurativa (n=125)</b>
Años enfermedad (mediana; RIC)	24 (12-31)
Edad de inicio de la enfermedad (mediana;RIC)	25 (16-32.5)
Estadío Hurley N(%)	
- Hurley II	97 (77.6%)
- Hurley III	28 (22.4%)
Sartorius (mediana; RIC)	18 (9-27)
IHS4 (mediana; RIC)	8 (4-16)
-IHS4 Leve ( $\leq 3$ ) N(%)	9 (7.2%)
-IHS4 Moderada (4-10) N(%)	62 (49.6%)
-IHS4 Grave ( $\geq 11$ ) N(%)	54 (43.2%)
Nº áreas afectadas (mediana; RIC)	3 (2-4)
Localizaciones afectadas N(%)	
- Axilas	68 (27.8%)
- Ingles	68 (27.8%)
- Glúteos	32 (13.1%)
- Mamas	25 (10.2%)
- Periné	25 (10.2%)
- Genitales	23 (9.4%)
- Abdomen	21 (8.6%)
- Perianal	12 (4.9%)
DLQI (mediana; RIC)	6 (3-12)
Sinus pilonidal N (%)	42 (33.6%)

EVA Picor (media. DE)	4.0 (3.4)
EVA Dolor (media. DE)	4.4 ( 3.3)

\*\* RIC: Rango intercuartílico, IHS4: International Hidradenitis suppurativa 4, DLQI: Dermatology Life Quality Index, EVA: Escala visual analógica



Figura 11. Localizaciones de la enfermedad en el grupo de HS

Al analizar los pacientes que presentaban HGNA, observamos que en relación con los sujetos que no tenían esteatosis hepática, los pacientes con HGNA presentaban mayor edad (49,7 vs 47,3; P=0.02), valores más elevados de IMC (32,6 vs 28,6; P<0.001) y mayor perímetro abdominal (109,6 vs 100,1; P<0.001). (Tabla 5)

Los pacientes con HGNA presentaban también una mayor prevalencia de resistencia a la insulina, con valores de HOMA-IR mayores (4,89 vs 2,50; P=0.16). Tanto

los niveles de PCR (22,0 vs 0,49; P=0.016), como de enzimas hepáticas (GOT [22,0 vs 19,2; p=0,015], GPT [25,7 vs 18,9; p=0,002] y GGT [45,4 vs 26,1; p=0,004]) también era más elevado en comparación con los sujetos en los que no se detectó esteatosis hepática. Además, los pacientes con HGNA presentaron mayor frecuencia de HTA (46,4 % vs 15,6% P<0.0001), diabetes (13,6% vs 5,9% P=0.04) y dislipemia mixta (16,4% vs 1,5%; P<0.001). (Tabla 5)

Lo más relevante para nuestro estudio en este análisis fue que la presencia de hidradenitis supurativa era mucho más prevalente en el grupo de pacientes con esteatosis hepática que en aquellos que no presentaban HGNA (65,4% vs 39,3%; p<0.001). (Tabla 5)

**Tabla 5.- Comparación de pacientes con y sin esteatosis hepática**

Variable	Hígado graso		Valor p
	Sí (N=110)	No (N=135)	
Hidradenitis supurativa N(%)	72 (65.4%)	53 (39.3%)	<b>&lt;0.001</b>
Sexo varón N(%)	60 (54.5%)	59 (43.7%)	0.091
Edad (mediana; RIC)	49.7±8.1	47.3±7.8	<b>0.020</b>
IMC Kg/m <sup>2</sup> (mediana; RIC)	32.6±5.0	28.6±4.0	<b>&lt;0.001</b>
Pm abdominal (media±DE)	109.6±12.6	100.1±11.8	<b>&lt;0.001</b>
HTA N(%)	21 (15.6%)	51 (46.4%)	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes N(%)	8 (5.9%)	15 (13.6%)	<b>0.040</b>
Síndrome metabólico N(%)	34 (25.4%)	68 (61.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Dislipemia N(%)			<b>&lt;0.001</b>
• No	93 (68.9%)	58 (52.7%)	
• Colesterol	37 (27.4%)	28 (25.4%)	
• Triglicéridos	3 (2.2%)	6 (5.4%)	

• Ambas	2 (1.5%)	18 (16.4%)	
Tabaquismo N(%)	80 (59.3%)	60 (54.5%)	0.458
HOMA -IR (mediana; RIC)	4.89±10.7	2.50±3.6	<b>0.016</b>
PCR (media±DE)	0.74±0.88	0.49±0.71	<b>0.016</b>
GOT (media±DE)	22.0±11.6	19.2±5.7	<b>0.015</b>
GPT (media±DE)	25.7±22.8	18.9±8.8	<b>0.002</b>
GGT(media±DE)	45.4±74.0	26.1±20.9	<b>0.004</b>
Plaquetas (media±DE)	258.0±67.1	260.3±70.0	0.802
Albúmina(media±DE)	3.94±0.38	3.94±0.34	0.860

\*\*IMC: Índice de masa corporal, kg: kilogramos, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, Pm: perímetro, HTA: Hipertensión arterial, HOMA-IR: *Homeostatic model assessment- Insulin resistance* , PCR: proteína C reactiva.

## 4.2 ANÁLISIS DE LOS DETERMINANTES DE HGNA

En el análisis estadístico bruto bivalente de regresión logística se observó que el HGNA se asociaba a la existencia de HS (OR=2.93; P<0.001).

El HGNA también se asoció a otras variables como la edad (OR=1.04; P=0.021), el IMC ≥25 (OR=1.22; P<0.001), el perímetro abdominal elevado (OR=1.07; p<0.001), la resistencia a la insulina (OR=1.16; p=0.007), la diabetes (OR=2.51; p=0.045), la HTA (OR 4.69; P<0.001), la dislipemia (OR=1.98; P=0.010) y el síndrome metabólico (OR=4.76; P<0.0001). De entre las variables obtenidas de las determinaciones sanguíneas, el HGNA se asoció a valores elevados de la PCR (OR=1.56; P=0.02), así como de GOT (OR=1.04; P=0.02), GPT (OR=1.04; P=0.003) y GGT (OR=1.02; P=0.002). (Tabla 6)

**Tabla 6.- Determinantes del HGNA. Análisis bivariante**

Variable	Bivariante	
	OR (IC95%)	P
Hidradenitis supurativa	<b>2.93 (1.74-4.95)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sexo mujer	0.65 (0.39-1.07)	0.092
Edad	<b>1.04 (1.01-1.07)</b>	<b>0.021</b>
IMC	<b>1.22 (1.14-1.31)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Pm abdominal	<b>1.07 (1.04-1.09)</b>	<b>&lt;0.001</b>
HOMA-IR	<b>1.16 (1.04-1.28)</b>	<b>0.007</b>
PCR	<b>1.56 (1.06-2.31)</b>	<b>0.024</b>
GOT	<b>1.04 (1.01-1.08)</b>	<b>0.022</b>
GPT	<b>1.04 (1.01-1.07)</b>	<b>0.003</b>
GGT	<b>1.02 (1.01-1.03)</b>	<b>0.002</b>
Plaquetas	1.00 (0.99-1.00)	0.801
Albúmina	0.94 (0.46-1.90)	0.859
Tabaquismo	0.82 (0.50-1.37)	0.459
HTA	<b>4.69 (2.58-8.53)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes	<b>2.51 (1.02-6.15)</b>	<b>0.045</b>
Síndrome metabólico	<b>4.76 (2.75-8.23)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dislipemia	<b>1.98 (1.18-3.35)</b>	<b>0.010</b>

\*\*IMC: Índice de masa corporal, kg: kilogramos, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, Pm: perímetro, HTA: Hipertensión arterial, HOMA-IR: *Homeostatic model assessment- Insulin*, PCR: proteína C reactiva, HTA: Hipertensión arterial.

El análisis multivariante se inició con un modelo saturado que incluía todas las variables con valor p<0.25 en el bivariante o con sentido teórico. A partir de este modelo saturado se crearon modelos sucesivos con eliminación gradual de las variables con menor contribución al modelo y sin efecto de confusión sobre la asociación de la HS. En

el modelo final, se comprobó que la HS aumenta considerablemente la probabilidad de desarrollar HGNA (OR=2.79; p=0.001), un efecto que es independiente de la edad (OR=1.05; p=0.012), el IMC (OR=1.17; p<0.001), los niveles de GPT (OR=1.04; p=0.26), y la HTA (OR=2.83; p=0.003). (Tabla 7)

**Tabla 7.- Determinantes del HGNA. Análisis multivariante**

Variable	Multivariante	
	OR ajustada (IC95%)	P ajustada
Hidradenitis supurativa	<b>2.79 (1.48-5.25)</b>	<b>0.001</b>
Sexo mujer	-	-
Edad	<b>1.05 (1.01-1.09)</b>	<b>0.012</b>
IMC	<b>1.17 (1.09-1.27)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Pm abdominal	-	-
HOMA-IR	-	-
PCR	-	-
GOT	-	-
GPT	<b>1.04 (1.01-1.07)</b>	<b>0.016</b>
GGT	-	-
Plaquetas	-	-
Albúmina	-	-
Tabaquismo	-	-
HTA	<b>2.83 (1.42-5.64)</b>	<b>0.003</b>
Diabetes	-	-
Síndrome metabólico	-	-
Dislipemia	-	-

\*\*IMC: Índice de masa corporal, kg: kilogramos, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, Pm: perímetro, HTA: Hipertensión arterial, HOMA-IR: *Homeostatic model assessment- Insulin*, PCR: proteína C reactiva, HTA: Hipertensión arterial.

### **4.3 ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES PROPIAS DE LA HS CON EL DESARROLLO DE HGNA**

En el estudio de la asociación entre la HS y el desarrollo de HGNA se trató de determinar si existía relación entre las variables dependientes de la enfermedad (HS) y el riesgo de fibrosis hepática en el HGNA. Sin embargo, no se observó asociación entre la HS, ni sus características (tiempo de evolución de la enfermedad, número de áreas afectadas, gravedad, síntomas...), ni con el desarrollo de fibrosis hepática en los modelos bivariantes (Tabla 8). La única relación encontrada fue con el DLQI. No se realizaron, por consiguiente, modelos multivariantes.

**Tabla 8.- Asociación de la HS con el riesgo de fibrosis hepática. Análisis bivalente**

Variable	Bivalente	
	OR (IC95%)	Valor p
Hidradenitis supurativa	1.53 (0.45-5.18)	0.492
Nº áreas afectadas	0.91 (0.65-1.28)	0.592
Años de evolución	1.00 (0.95-1.06)	0.963
DLQI	<b>0.82 (0.67-0.99)</b>	<b>0.041</b>
PCR	1.03 (0.57-1.88)	0.911
Escala de Hurley		0.814
• I	1	
• II	0.82 (0.16-4.27)	
Sartorius	0.99 (0.96-1.03)	0.776
IHS4	1.00 (0.95-1.06)	0.957

\*\*DLQI: *Dermatology Life Quality Index*, IHS4: *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*

## 5. DISCUSIÓN

---

Nuestros resultados sugieren que la HS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HGNA [OR ajustada (IC de 95%) 2.79, (1.48-5.25) P= 0.001]. Este riesgo es independiente de la edad, el IMC, los niveles de enzimas hepáticas y otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA. Detectamos HGNA en el 57.6% (72/125) de los pacientes con HS moderada-grave. La presencia de HGNA no se asoció con ninguna de las variables que determinan gravedad en la HS.

El HGNA tiene una prevalencia estimada del 30-40% en varones y del 15-30% en mujeres, en la población general.<sup>191</sup> Se ha demostrado que esta prevalencia se incrementa con la edad. Respecto al IMC, en varios estudios observacionales, se ha objetivado que los pacientes con IMC $\geq$ 30 tienen una prevalencia de HGNA significativamente mayor que los pacientes con IMC $<$ 30. Además, en determinadas poblaciones con factores de riesgo metabólico, como la diabetes mellitus o la HTA, la prevalencia de HGNA aumenta de forma significativa.<sup>201</sup>

En nuestro estudio de dos grupos de pacientes, con y sin HS, realizamos un apareamiento de ambos grupos en rangos de edad, sexo y rangos de IMC, con el objetivo de evitar algunos de estos factores de confusión, que se asocian con HGNA de forma independiente.<sup>285</sup>

El HGNA se ha llegado a considerar una enfermedad multisistémica, dadas las múltiples comorbilidades que se han asociado a esta entidad y su íntima relación con el síndrome metabólico. Este hecho ha llevado a establecer el concepto de hígado graso asociado a disfunción metabólica. Los pacientes con HGNA tienen más riesgo de padecer enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario poliquístico y neoplasias como el cáncer colorrectal o el hepatocarcinoma.<sup>286-288</sup> Sin embargo, también se ha asociado a enfermedades con una elevada carga inflamatoria sistémica, como la psoriasis. Tanto en el metaanálisis realizado por Candia y colaboradores<sup>289</sup> en 2015, como más adelante el metaanálisis y revisión sistemática de Bellinato y colaboradores<sup>279</sup>, se concluye que los pacientes con psoriasis tienen una prevalencia dos veces mayor de HGNA que la

población sana, con una OR:2.07, (IC 95% 1,62-2,64), en el primer manuscrito; y OR: 1.96, (IC 95% 1,70-2,26) en el metaanálisis más reciente. Además, en ambos trabajos se demuestra un mayor riesgo de HGNA en la cohorte de pacientes con artritis psoriásica, o psoriasis de mayor gravedad y más tiempo de evolución.

La HS y la psoriasis son dos enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian a factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico, que a su vez son considerados factores de riesgo para el desarrollo de HGNA. Aunque la fisiopatología del HGNA aún no está del todo aclarada, la teoría del “doble impacto” trata de describir el proceso patogénico como una lesión hepática compleja que tiene lugar en 2 pasos sucesivos. La resistencia a la insulina, que puede desencadenarse, en parte, debido al exceso de citoquinas proinflamatorias circulantes en los pacientes con psoriasis o HS, conduce a la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La esteatosis subsiguiente hace que el hígado sea susceptible a nuevos agravios inflamatorios, lo que puede resultar en disfunción mitocondrial, daño oxidativo, apoptosis celular, activación de la vía del factor de crecimiento de fibroblastos (TGF- $\beta$ ), activación de células estrelladas hepáticas y daño causado por adipocitoquinas y otras citoquinas inflamatorias. La esteatosis también puede acelerar y perpetuar la inflamación sistémica, lo que resulta en una mayor resistencia a la insulina. Posteriormente se produce un desequilibrio entre la formación y eliminación de triglicéridos, que junto con un ambiente proinflamatorio da lugar a la evolución de HGNA a EHNA. Estos procesos podrían intensificarse por la presencia de HS o psoriasis, debido a la inflamación crónica sistémica que los acompaña y la alteración de la proporción TNF- $\alpha$ :adiponectina, que podría promover la progresión de la enfermedad hepática.

Por lo que se debe tener en cuenta, el papel crucial que la carga inflamatoria persistente tiene en la etiopatogenia del HGNA. Este hecho, podría explicar que la HS sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HGNA.

La asociación entre HS e HGNA ha sido recientemente estudiada por Durán-Vián y colaboradores.<sup>283</sup> Sin embargo, la intensidad de la asociación entre ambas patologías

descrita por estos autores resulta muy llamativa, con un OR de 7.75 (IC 95%, 2,54-23,64;  $p < 0.001$ ). Este hecho puede deberse a que los autores no realizaron un apareamiento por IMC, que es un posible factor de confusión, dado que la obesidad es muy frecuente en los pacientes con HS y un factor de riesgo conocido de HGNA.<sup>228</sup> En su estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos y de controles, respecto al IMC [30,4 (DE 6,2) vs 26,1 (DE 4,7);  $P < 0,001$ ]. En nuestro trabajo, en cambio, consideramos que los valores de OR podrían ajustarse más a la realidad [OR ajustado (IC 95%) 2,79 (1,48-5,25),  $p = 0.001$ ], al haber eliminado el factor de confusión IMC mediante un proceso de apareamiento por rangos de IMC.

En nuestro estudio realizamos un análisis de las variables relacionadas con la gravedad de la HS y el HGNA. Al igual que ocurre con la psoriasis, en la que tanto la gravedad y extensión de la enfermedad, como la duración de la misma o la presencia de artritis se han asociado a la presencia de HGNA y un mayor riesgo de evolución a EHNA y fibrosis hepática; inicialmente se hipotetizó que los pacientes con Hurley III, valores de IHS4 elevados, mayor número de lesiones o afectación de más localizaciones en la HS, es decir, los pacientes más graves, tendrían una mayor inflamación sistémica y con ello mayor asociación a HGNA y valores de riesgo de fibrosis hepática. Sin embargo, no encontramos asociación con ninguna de las variables comentadas, quizá debido a un tamaño no muy elevado.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis sobre las enfermedades hepáticas, entre ellas el HGNA, en HS. En su análisis, respecto a la esteatosis hepática, determinan que los pacientes con HS se asociaron con un mayor riesgo de HGNA con OR agrupadas de 1.78 (IC 95%, 1.28-2.48). Dado que la obesidad se considera un factor altamente implicado en HS y en HGNA, los autores llevaron a cabo un análisis de sensibilidad mediante un modelo adicional, que solo incluyó estudios que ajustaran la obesidad, los factores relacionados con el IMC y las comorbilidades relacionadas con el metabolismo en el diseño del estudio. En dicho modelo, se observó un riesgo 4.18 veces mayor de desarrollar HGNA en pacientes con HS (IC 95%, 1.57-11.12). Los autores señalan un grado de heterogeneidad moderada en los estudios incluidos.<sup>290</sup>

## **5.1 FORTALEZAS**

Nuestro trabajo, es hoy en día, el estudio para determinar posible asociación entre HS e HGNA que incluye un mayor número de pacientes y sujetos sanos. Además, al llevar a cabo un apareamiento de ambos grupos por edad, sexo y rangos de IMC, los resultados son más consistentes al eliminar el papel como factor de confusión que juega la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad y el sobrepeso.

Además, al haber realizado una exclusión de los pacientes menores de 35 años y mayores de 65 años, en el diseño del estudio, estudiamos el grupo de edad en el que aparece y se desarrolla el HGNA, pues su prevalencia aumenta con la edad. Con esta limitación de edad en los criterios de inclusión, también eliminamos aquellos pacientes con una evolución corta de su HS, cuya asociación con la aparición de HGNA pudiera ser menor o más cuestionable.

Los resultados obtenidos de nuestra investigación contribuyen a ampliar los conocimientos sobre las comorbilidades en HS, una enfermedad muy prevalente en la población general. Dado que sugieren una posible asociación entre la HS y la presencia de HGNA, nuevos estudios de carácter prospectivo, con un mayor número de pacientes y la participación de múltiples centros, pueden diseñarse a partir de nuestra hipótesis para seguir ahondando en esta asociación, y establecer si existe relación causal. También aporta un sustento para indagar en la fisiopatología de ambas enfermedades y su posible relación.

## **5.2 LIMITACIONES**

El diseño de este estudio no está planteado para asegurar una inclusión homogénea de pacientes, puesto que el muestreo se realizó de forma consecutiva en los pacientes, y no de forma aleatoria. Dado que se trata de un estudio de corte transversal y analítico

no es posible establecer relaciones causales, aunque sí permite establecer asociaciones que apoyen la realización posterior de estudios o ensayos clínicos. Además, se trata de un estudio unicéntrico en el que se incluyen pacientes de una única región geográfica. Otra limitación fue que todos los pacientes fueron incluidos desde la consulta específica de HS, en la que los pacientes llevan un mejor control de la enfermedad al estar bajo tratamientos y se encuentran más implicados con los hábitos de salud, motivo por el cual, la muestra podría no resultar representativa de la población con HS en general.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que existe un factor de confusión residual. La comparación entre los dos grupos se ha realizado previo apareamiento de ambos grupos en categorías de IMC, y pese a ello, aún existen pequeñas diferencias entre ambos grupos respecto a IMC.

Respecto al subanálisis de factores determinantes de HGNA en el grupo de HS, puede que el tamaño muestral fuese pequeño y por ello no se ha determinado que exista relación entre ninguna variable propia de la enfermedad y el desarrollo de HGNA, una mayor gravedad o riesgo de fibrosis.

### **5.3 RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la creciente necesidad clínica de indagar en las comorbilidades de nuestros pacientes con HS. El HGNA es una enfermedad silente, pero cuya progresión lleva implícito un notable incremento de la morbi-mortalidad. Llevar a cabo una prevención primaria en los pacientes con un riesgo incrementado de desarrollarla, resulta de gran valor para evitar en lo posible su aparición. Para ello, podría ser interesante realizar planes de educación sanitaria en los pacientes con HS, a través de las consultas de enfermería de enfermedades inflamatorias crónicas, y por supuesto en las consultas de dermatología. En dichos planes, se abordarían las medidas claves para evitar la aparición de HGNA (pérdida de peso, control de los factores de riesgo cardiovascular, ejercicio físico, evitar el tabaco...).

Así mismo, podría ser relevante llevar a cabo una búsqueda proactiva de la enfermedad, en las consultas monográficas de HS; ya que como nuestro estudio ha demostrado, la HS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HGNA. Esta medida se encontraría dentro del ámbito de la detección precoz, y podría basarse en la realización de ecografías hepáticas a nuestros pacientes con HS. En aquellos pacientes en los que se detectase la enfermedad, se podría realizar un seguimiento estrecho por parte de Medicina Digestiva y Dermatología para evitar la progresión a fibrosis hepática y cirrosis.



## 6. CONCLUSIONES

---

1. La prevalencia de HGNA en pacientes con HS moderada o grave en nuestra área de salud fue del 57,6%. De ellos, un 24% se clasificaron como esteatosis leve, un 20% esteatosis moderada y un 13,6% esteatosis hepática grave.
2. La mediana de edad de inicio de la enfermedad fue de 25 años, y la mediana de duración de la HS fue de 24 años. De los 125 pacientes con HS, 97 (77.6%) se clasificaron como Hurley II (HS moderada) y 28 (22.4%) como Hurley III (HS grave). El 33% de los pacientes con HS incluidos en el estudio referían antecedente de sinus pilonidal. Entre las comorbilidades, fue muy frecuente la obesidad, el síndrome metabólico, el hábito tabáquico y la dislipemia.
3. La asociación entre HGNA e HS es independiente de la presencia de otros factores de riesgo metabólico clásicos.
4. El HGNA no se relacionó con variables determinantes de gravedad de la HS, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010; 2:9-16.
2. Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandules sudoripares. *Arch Gen Med.* 1854; 4:447-68.
3. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). En: Marks R, Plewig G, editores. *Acne and related disorders.* Martin Dunitz: London; 1989. p. 345-57.
4. Sellheyer K, Dieter K. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa. An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 535-40.
5. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 191-4.
6. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: A common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J.* 2014; 90: 216-21.
7. Wang SC, Wang SC, Sibbald RG, Alhusayen R, Bashash M, Alavi A. Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 1: A Review of Pathogenesis, Associations, and Clinical Features. *Adv Skin Wound Care.* 2015; 28:325-32.
8. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14: 389-92.
9. Negus D, Ahn C, Huang W. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14: 275-283.

10. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo, Pascual JC, Pereyra-Rodriguez, Salgado L, Vilarrasa E. Actualización en Hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106:703-715
11. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gammasecretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010; 330: 1065.
12. 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.
13. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: The unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol.* 2013; 168: 876-8.
14. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JN.  $\gamma$ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 601-607.
15. González-Villanueva I, Gutiérrez M, Hispán P, Betlloch I, Pascual JC. Novel POFUT1 mutation associated with hidradenitis suppurativa-Dowling-Degos disease firm up a role for Notch signalling in the pathogenesis of this disorder. *Br J Dermatol.* 2018; 178: 984-986.
16. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: Pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol.* 2011; 186: 1228-1239.
17. Van Der Zee HH, de Ruiter 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; 164: 1292-1298.
18. Van Der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, DikW, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 298-305.
19. Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, Beatty JK, Blackler RW, Workentine ML, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 1006-1017.
20. Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep.* 2014; 6:112. doi: 10.12703/P6-112. eCollection
21. Van Der Zee HH, de Ruyter L, Boer J, Van Den Broecke DG, Den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 98-106.
22. Farrel AM, Ddawber RPR. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis Suppurativa. 1997; 136: 802–802.
23. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28: 1013-1027.
24. Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 101-110.
25. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 901-916.

26. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin  $\alpha$  and meprin  $\beta$ : unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J.* 2013; 450: 253-64.
27. Arredondo J, Thuong Nguyen V, Chernyavsky AI, Bercovich D, Orr-Urtreger A, Kummer W, Lips K, Vetter DE, Grando SA. Central role of  $\alpha 7$  nicotinic receptor in differentiation of the stratified squamous epithelium. *J Cell Biol.* 2002; 159: 325-336.
28. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, Kurzen H. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci.* 2007; 80:2214-2220.
29. Carrington AE, Vatanchi M, Sivamani R. Laser hair reduction for hidradenitis suppurativa warrants insurance coverage. *Dermatol Online J.* 2020; 26: 1330.
30. Beraldo RF, Marcondes MB, Baima JP, Barros JR, Ramdeen M, Saad-Hossne R, Yukie Sasaki L. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease? *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 293-298.
31. García-Martínez FJ, Pascual JC, López-Martín I, Pereyra-Rodríguez JJ, Martorell A, Salgado-Boquete L, Labandeira-García J. Update of hidradenitis suppurativa in Primary Care. *Semergen.* 2017; 43: 34-42.
32. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:539-561.
33. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012; 366: 158-164.

34. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 6: 501-503.
35. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 485-488.
36. Culp CE. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 669-676.
37. Hessam S, Bechara FG. Hidradenitis suppurativa/acne inversa in the genitoanal region. *Hautarzt.* 2020; 71:256-262.
38. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 1506-1511.
39. Van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *Am Acad Dermatol.* 2015; 73:23-26.
40. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2010; 221:137-141.
41. Dunstan RW, Salte KM, Todorović V, Lowe M, Wetter JB, Harms PW, Burney RE, Scott VE, Smith KM, Rosenblum MD, Gudjonsson JE, Honore P. Histologic progression of acne inversa/hidradenitis suppurativa: Implications for future investigations and therapeutic intervention. *Exp Dermatol.* 2021; 30: 820-830.
42. Von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): Early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol.* 2010; 19: 533-537.

43. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 367-371.
44. Batycka-Baran A, Hattinger E, Zwicker S, Summer B, Zack Howard OM, Thomas P, et al. Leukocyte-derived koebnerisin (S100A15) and psoriasin (S100A7) are systemic mediators of inflammation in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2015; 79: 214-221.
45. Smith MK, Nicholson CL, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa: an update on connecting the tracts. *F1000Res.* 2017; 6: 1272.
46. Ingram JR, Hadjieconomou S, Piguet V. Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *Br J Dermatol.* 2016; 175:263-272.
47. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Ousmane F, Sylvie Bastuji-Garin. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:51-57.
48. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. En: Roenigk R, Roenigk HJ, editores. *Dermatologic surgery principles and practice.* 2nd ed New York: Marcel Dekker; 1996. p. 623-645.
49. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 831-839.

50. 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: 211-213.
51. Fadel MA, Tawfik AA. New topical photodynamic therapy for treatment of hidradenitis suppurativa using methylene blue niosomal gel: a single-blind, randomized, comparative study. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 116-122.
52. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JK. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 459–465.
53. Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134: 173-174.
54. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, et al. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1188–1198.
55. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GBE, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 1261-1268.
56. 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; 157:846-855.
57. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ingram JR, Kanni T, Karagiannidis I, Martorell A, Matusiak, Pinter A, Prens EP, Presser D, Schneider-Burrus S, von Stebut E, Szepietowski JC, van der Zee H, Wilden SM, Sabat R. European hidradenitis suppurativa Foundation Investigator group. 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; 177:1401-1409.

58. 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: 1434-1442.

59. Thorlacius L, Garg A, Riis PT, Nielsen SM, Bettoli V, Ingram JR, Del Marmol V, Matusiak L, Pascual JC, Revuz J, Sartorius K, Tzellos T, van der Zee HH, Zouboulis CC, Saunte DM, Gottlieb AB, Christensen R, Jemec GBE Inter-rater agreement and reliability of outcome measurement instruments and staging systems used in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019; 181:483-491.

60. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:210-216.

61. Adolfo G de Tiedra, Joan Mercadal, Xavier Badía, José M Mascaró, Michael Herdman, Rafael Lozano. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.*, 1998; 89:692-700.

62. Marrón SE, Gómez-Barrera M, Tomás-Aragonés L, Díaz Díaz RM, Vilarrasa Rull E, Madrid Álvarez MB, Puig L. Development and Preliminary Validation of the HSQoL-24 Tool to Assess Quality of Life in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110:554-560.

63. Marron SE, Gomez-Barrera M, Tomas Aragonés L, Goni-Navarro A, Vilarrasa-Rull E, Diaz-Diaz RM, Garcia-Latasa de Aranibar FJ, Campos-Rodenas R, Fuentelsaz Del Barrio V, Gilaberte-Calzada Y, Gracia-Cazaña T, Morales-Callaghan AM, Ros-Abarca S,

Madrid-Alvarez MB, Puig L. Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa: validation of the HSQoL-24. *Acta Derm Venereol.* 2021; 101: adv00529.

64. Krajewski PK, Marrón SE, Gomez-Barrera M, Tomas-Aragones L, Gilaberte-Calzada Y, Szepietowski JC. The Use of HSQoL-24 in an Assessment of Quality-of-Life Impairment among Hidradenitis Suppurativa Patients: First Look at Real-Life Data. *J Clin Med.* 2021; 10:5446.

65. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C; Grupo de Trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Monitoring of pain. Recommendations of the analgesia and sedation Work Group of SEMICYU. *Med Intensiva.* 2008; 32:38-44.

66. Reich A, Monika Heisig M, Quan Phan N, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepietowski JC. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92:497-501.

67. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball A, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6:18.

68. Nguyen TV, Giovanni Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec G. Hidradenitis Suppurativa: An Update on Epidemiology, Phenotypes, Diagnosis, Pathogenesis, Comorbidities and Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35:50-61.

69. Tzellos T, Zouboulis Z, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 2015; 173:1142-1155.

70. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018; 32:1784-1790.
71. Pascual JC, González I, Corona D, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017; 31:1229-1238.
72. Phan K, Hao Syuen Ng W, Lai B, Garg A, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and association with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2021; 9:1-8.
73. Miller IM, Ahlehoff O, Vinding G, Rytgaars H, Mogensen UB, Ring HC, Ellervick C, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa is Associated with Higher Heart Rate but Not Atrial Fibrillation: A Comparative Cross-sectional Study of 462 Individuals with Hidradenitis Suppurativa in Denmark. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2018; 26:289-296.
74. Miller IM, Ahlehoff O, Zarchi K, Rytgaard H, Mogensen UB, Ellervik C, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa is associated with myocardial infarction, but not stroke or peripheral arterial disease of the lower extremities. *Br J Dermatol*. 2018; 178:790-791.
75. Bailey AMJ, Oi-Yee Li H, Tan MG, Kirchhof MG. Hidradenitis suppurativa and major adverse cardiac events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84:844-848.
76. Reddy S, Strunk A, Jemec GBE, Garg A. Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with Hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2020; 156: 65-71.

77. Miller IM, Carlson N, Mogensen UB, Ellervik C, Jemec GBE. A population and Hospital-based cross sectional study of renal function in Hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 68-71.
78. Helvacı Ö, Güz G, Adışen E, Cevher SK, Güz G. Hidradenitis Suppurativa: a lesser-known cause of AA amyloidosis..*Hippokratia.* 2020; 24:33-37.
79. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg.* 2007; 11:125-131.
80. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1144-1150.
81. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis Suppurativa Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Analysis in the United States. *J Invest Dermatol.* 2018; 138:1288-1292.
82. Bui T-L, Silva-Hirschberg C, Torres J, Armstrong AW. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78:395- 402.
83. Garg A, Birabaharan M, Strunk A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among patients with hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79:71-76.
84. Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44: e126-e132.

85. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018;32:820-824.
86. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017; 137:1060-1064.
87. Van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014; 171:673-675.
88. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016; 14:65-70.
89. Fauconier M, Reguiai Z, Barbe C, et al. Association between hidradenitis suppurativa and spondyloarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018; 85:593-597.
90. Richette P, Molto A, Viguiet M, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014; 41:490-494.
91. Rondags A, van Straalen KR, Arends S, et al. High prevalence of clinical spondyloarthritis features in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80:551-554.e1
92. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017; 56:811-818.

93. Kridin K, Shavit E, Damiani G, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and rheumatoid arthritis: evaluating the bidirectional association. *Immunol Res.* 2021; 69:533-540.
94. Benhadou F, Van der Zee HH, Pascual JC, et al. Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol.* 2019; 181: 1198-1206.
95. Jørgensen AHR, Yao Y, Ghazanfar MN, Ring HC, Thomsen SF. Burden, predictors and temporal relationships of comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa: a hospitalbased cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 565-573.
96. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol.* 2020; 201:121-134.
97. Kjaersgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2020; 59:216-220.
98. Kridin K, Shani M, Schonmann Y, Fisher S, Shalom G, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study. *J Am Acad Dermatol.* 2018; S0190-9622.
99. Pinter A, Kokolakis G, Rech J, Biermann MHC, Häberle BM, Multmeier J, Reinhardt M. Hidradenitis Suppurativa and Concurrent Psoriasis: Comparison of Epidemiology, Comorbidity Profiles, and Risk Factors. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020; 10:721-734.
100. Pinter A, Sarlak M, Zeiner KN, Malisiewicz B, Kaufmann R, Romanelli M, Anke Koenig A, Andrea Chiricozzi A. Coprevalence of Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis: Detailed Demographic, Disease Severity and Comorbidity Pattern. *Dermatology.* 2021; 237:759-768.

101. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2001; 137:730-734.
102. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018; 27:25-28.
103. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literatura. *Int Wound J*. 2017; 14: 435-438.
104. Jung JM, Hee Lee K, Kim YJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Won CH, Jin Lee W. Assessment of Overall and Specific Cancer Risks in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol* 2020; 156:844-853.
105. Kohorst JJ, Shah KK, Hallemeier CL, Baum CL, Davis MDP. Squamous Cell Carcinoma in Perineal, Perianal, and Gluteal Hidradenitis Suppurativa: Experience in 12 Patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2018; 45: 519-526.
106. Makris G-M, Poulakaki N, Papanota A-M, Kotsifa E, Sergentanis TN, Psaltopoulou T. Vulvar, Perianal and Perineal Cancer After Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2017; 43:107-115.
107. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, Laurent F, Patenotre P, Gheit T, Talmant JC, Beylot-Barry M, Martinot V, Piette V, Aubin F, Mortier L. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010; 220:147-53.

108. Racanelli E, Jfri A, Gefri A, O'Brien E, Litvinov IV, Zubarev A, Savin E, Netchiporouk E Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Cancers (Basel)*. 2021; 13:1153.
109. Flores R, Lu B, Nielson C, Abrahamsen M, Wolf K, Lee JH, Harris RB, Giuliano AR. Correlates of human papillomavirus viral load with infection site in asymptomatic men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17:3573-3576.
110. Deutsch A, Cohen SR, Blasiak RC. A petition for all patients with hidradenitis suppurativa to receive the HPV vaccine. *Acta Oncol*. 2021; 60:50-51.
111. Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Association Between Hidradenitis Suppurativa and Lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2019; 155:624-625.
112. Alavi A, Farzanfar D, Rogalska T, Lowes MA, Chavoshi S. Quality of life and sexual health in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol*. 2018; 4:74-79.
113. Kirby JS, Butt M, Esmann S, Jemec GBE. Association of Resilience With Depression and Health-Related Quality of Life for Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2017; 153:1263-1269.
114. Schneider-Burrus S, Jost A, Peters EMJ, Witte-Haendel E, Sterry W, Sabat R. Association of Hidradenitis Suppurativa With Body Image. *JAMA Dermatol*. 2018; 154:447-451.
115. Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Patients with Hidradenitis Suppurativa Have a High Psychiatric Disease Burden: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018; 138:46-51.

116. Patel KR, Rastogi S, Singam V, Lee HH, Amin AZ, Silverberg JI. Association between hidradenitis suppurativa and hospitalization for psychiatric disorders: a cross-sectional analysis of the National Inpatient Sample. *Br J Dermatol*. 2019; 181:275-281.
117. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Somatic and psychiatric comorbidities of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79; 514-519.
118. Jalenques I, Ciortianu L, Pereira B, D'Incan M, Lauron S, Rondepierre F. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83:542-553.
119. Kurek A, Johanne Peters EM, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2013; 11:743-750.
120. Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019; 155:939.
121. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015; 29:371-376.
122. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:97-103.
123. Phan K, Loya A, Ramachandran V, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and risk of suicide - systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31:615-616.

124. Patel KR, Lee HH, Rastogi S, Vakharia PP, Hua T, Chhiba K, Singam V, Silverberg. Association between hidradenitis suppurativa, depression, anxiety, and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83:737-744.
125. Aldana PC, Driscoll MS. Is substance use disorder more prevalent in patients with hidradenitis suppurativa?. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 5:335-339.
126. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A, Merson J. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79:495-500.
127. Deckers IE, van der Zee HH, Prens EP. Severe fatigue based on anaemia in patients with hidradenitis suppurativa: report of two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 174-175.
128. Fraenkel, P. G. Anemia of inflammation: a review. *Med Clin North Am*. 2017; 101:285–296.
129. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:553-557.
130. Naouri M, Maruani A, Lagrange S, Cogrel O, Servy A, Collet Vilette AM, Fourcade S, Gral N, Perrillat Y, Rouaud RB, Cartier H, Maire C, Boineau D, Toubel G, Ollivier I, Le Pillouer-Prost A, Passeron T. Treatment of hidradenitis suppurativa using a log-pulsed hair removal neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser: A multicenter, prospective, randomized, intraindividual, comparative trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84: 203-205.

131. Zouboulis CC, Deseai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29:619-644.
132. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983; 22:325-328.
133. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:971-4.
134. Martorell A, Caballero A, González Lamac Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, Pascual JC, Salgado-Boquete J, Marín-Jiménez I. Manejo del paciente con hidradenitis supurativa. *Actas Dermosifliogr*. 2016; Supl 2:32-42.
135. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35:36-40.
136. Cordero-Ramos J, Barros-Tornay R, Toledo-Pastrana T, Ferrándiz L, Calleja-Hernández MA, Moreno-Ramírez D. Effectiveness and safety of topical 15% resorcinol in the management of mild to moderate hidradenitis suppurativa: a cohort study. *J Dermatol*. 2022; 49:459-462.
137. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:1175-1178.
138. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DM, Deckers IE, Emtestam L, Sartorius K, Jemec GB. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75:1151-1155.

139. van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin.* 2016; 34:91-6.
140. 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; 46:685-689.
141. Álvarez P, García-Martínez J, Poveda I, Pascual JC. Intralesional Triamcinolone for Fistulous Tracts in Hidradenitis Suppurativa: An Uncontrolled Prospective Trial with Clinical and Ultrasonographic Follow-Up. *Dermatology.* 2020; 236:46-51.
142. van Straalen K, Tzellos T, Guillem P, Benhadou F, Cuenca-Barrales C, Daxhelet M, Daoud M, Efthymiou O, Giamarellos-Bourboulis E, Jemec G, Katoulis A, Koenig A, Lazaridou E, Marzano AV, Matusiak L, Molina-Leyva A, Moltrasio C, Pinter A, Potenza C, Romaní J, Saunte DM, Skroza N, Stergianou D, Szepietowski J, Trigoni A, Vilarrasa E, van der Zee H. The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85:369-378.
143. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, Delage M, Guet-Revillet H, Poirée S, Duchatelet S, Jullien V, Hovnanian A, Lortholary O, Nassif X, Nassif A. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:513-20.
144. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150:155-62.
145. Murray G, Hollywood A, Kirby B, Hughes R. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020; 183:767-768.

146. López-Llunell C, Riera-Martí N, Gamissans M, Romaní J. Dapsone in hidradenitis suppurativa: A case series of 56 patients. *Dermatol Ther.* 2021; 34:e15161.
147. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31:261-263.
148. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis C. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016; 34:45-9.
149. Clark AK, Quinonez RL, Saric S, Sivamani RK. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. *Dermatol Online J.* 2017. PMID: 29469777.
150. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80:114-119.
151. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:1059-1062.
152. Aarts P, Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP, van Straalen KR. Long-term treatment with apremilast in hidradenitis suppurativa: A 2-year follow-up of initial responders. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85:258-260.
153. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80:80-88.
154. Flood KS, Porter ML, Kimball AB. Biologic Treatment for Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20:625-638.
155. Rosales Santillan M, Morss PC, Porter ML, Kimball AB. Biologic therapies for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20:621-633.

156. Martin-Ezquerro G, Masferrer E, Pujol R. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017; 152:373-378.
157. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016; 375:422-34.
158. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82:1094-1101.
159. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, Dinarello CA, van der Meer JWM, Rigopoulos D, Giamarellos-Bourboulis EJ. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016; 152:52-59.
160. Włodarek K, Ponikowska M, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Biologics for hidradenitis suppurativa: an update. *Immunotherapy*. 2019; 11:45-59.
161. Holcomb ZE, Porter ML, Kimball AB A safety review of biologic therapies for the management of hidradenitis suppurativa and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2021; 20:1147-1161.
162. 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; 174:839–846.
163. Romani J, Vilarrasa E, Martorell A, Fuertes I, Cristina Ciudad C. Ustekinumab with Intravenous Infusion: Results in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2020; 236:21-24.

164. Matusiak L, Szczech J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76:670–675.
165. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Au SC, Alomran A, Abdat R, Abudu M, Kachuk C, Dumont N, Gottlieb AB, Rosmarin D. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82:1524-1526.
166. Ribero S, Ramondetta A, Fabbrocini G, Bettoli V, Potenza C, Chiricozzi A, Licciardello M, Marzano AV, Bianchi L, Rozzo G, Fania L, Marasca C, Odorici G, Mambrin A, Moltrasio C, Caposiena Caro RD, Skroza N, Quaglino P, Siliquini N, Dapavo P. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35:e441-e442.
167. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82:1061-1082.
168. Megna M, Ruggiero A, Di Guida A, Patrì A, Fabbrocini G, Marasca C. Ixekizumab: An efficacious treatment for both psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020; 33:e13756.
169. Wu KK, Dao H Jr. Off-label dermatologic uses of IL-17 inhibitors. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33:41-47.
170. Montero-Vilchez T, Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. The use of guselkumab 100 mg every 4 weeks on patients with hidradenitis suppurativa and a literature review. *Dermatol Ther.* 2020; 33:e13456.

171. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, Rolleri R, Seegobin S, Baeten D, Ionescu L, Zouboulis CC, Shaw S Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157:1279-1288.
172. Lyons AB, Townsend SM, Turk D, Narla S, Baah N, Hamzavi IH. Laser and Light-Based Treatment Modalities for the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21:237-243.
173. Mordon S. Treating hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2018; 20:223-228.
174. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2020; 50:1038-1047.
175. Mahady, S. E. & Adams, L. A. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Australia. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2018; 33: 1–11.
176. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70:531-544.
177. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 ;9:524–530.
178. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology.* 2007; 46:1387–1391.

179. Caballería L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22:24–32.
180. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017; 37:81–84.
181. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999; 18:353–358.
182. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:643–648.
183. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000; 118:1117–1123.
184. Nouredin M, Yates KP, Vaughn IA, et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*. 2013; 58:1644–1654.
185. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, et al. Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care*. 2010; 33:284–286.
186. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41:1313–1321.
187. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59:969–974.

188. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005; 42:132–138.
189. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2009; 51:371–379.
190. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004; 53:750–755.
191. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:366–374.
192. Saab S, Mallam D, Cox GA II, Tong MJ. Impact of coffee on liver disease: a systematic review. *Liver Int.* 2014; 34:495–504.
193. Pais R, Maurel T. Natural History of NAFLD. *J Clin Med.* 2021;10:1161.
194. Pais, R.; Charlotte, F.; Fedchuk, L.; Bedossa, P.; Lebray, P.; Poynard, T.; Ratziu, V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J. Hepatol.* 2013; 59:550–556.
195. Neuschwander-Tetri, B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52:774–788.
196. Alam S, Fahim SM. Transition of an acronym from nonalcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2021; 13:1203-1207.

197. Liu J, Dalamaga M. Emerging roles for stress kinase p38 and stress hormone fibroblast growth factor 21 in NAFLD development. *Metabol Open*. 2021; 12:100153.
198. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; :6613827.
199. Pérez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28:396-406.
200. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020; 9:1005.
201. Wong VW, Wong GL, Woo J, Abrigo JM, Chan CK, Shu SS, Leung JK, Chim AM, Kong AP, Lui GC, Chan HL, Chu WC. Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19:2161-2171.
202. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Current concepts. *Curr Pharm Des*. 2018; 24:4574-4586.
203. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati F, Guallar E, Clark JM. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*. 2011; 54:1082–1090.
204. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:6053-6062.
205. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 320-323.

206. Cengiz M, Sentürk S, Cetin B, Bayrak AH, Bilek SU. Sonographic assesment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7:5453-5460.
207. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-2715.
208. Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, Chan IHS, Yin J, Lamb CWK, Fok TF, Nelson EAS. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:1257-63.
209. Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, Gheonea IA. Non-invasive imaging techniques in assesing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *Med Life*. 2017; 10:19-26.
210. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM, Hendrick RE, Archer PG. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging*. 1998; 23:409-15.
211. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN, Charnsangavej C. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188:1307-12.
212. Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:1560–1566.
213. Kogachi, S., & Nouredin, M. Noninvasive Evaluation for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Therapeutics*. 2021; 43:455–472.

214. Han MA, Saouaf R, Ayoub W, Todo T, Mena E, Nouredin M. Magnetic resonance imaging and transient elastography in the management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10:379-390.
215. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, Le MD, Hooker J, Tu X, Bettencourt R, Yin M, Sirlin CB, Ehman RL, Nakajima A, Loomba R. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:630-637.
216. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Boparai N, Liu Y, Mccullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116:1413-1419.
217. Brunt E, Neuschwander-Tetri B, Oliver D, Wehmeier K, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004; 35:1070–1082.
218. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, Mccullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41:1313–1321.
219. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev*. 2017; 49:197-211.
220. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019; 95:314-322.
221. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, Brandman D, Tonascia J, Chalasani N, Neuschwander-Tetri B, Sanyal AJ; NASH Clinical Research

Network. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:1877-1885.

222. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, Bataller R, Borhani AA, Duarte-Rojo A. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31.

223. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021; 41:261-270.

224. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018; 68:305-315.

225. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45:846-54.

226. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006; 43:1317-1325.

227. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14:124.

228. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158:1999-2014.

229. Valenti L, Pelusi S. Redefining fatty liver disease classification in 2020. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020; 40: 1016-7.
230. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020; 40:2082-2089.
231. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, Takahashi H, Anzai K, George J, Torimura T. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020; 40:3018-3030.
232. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A, De Silva ST, Dassanayaka AS, De Silva AP, Kato N, Pathmeswaran A, Wickramasinghe AR, de Silva HJ. Outcomes of NAFLD and MAFLD: Results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One*. 2021; 16:e0245762.
233. Brunt E, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, Younossi Z, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, American Association for the study of Liver Disease NASH Task Force. NAFLS: Reporting histological findings in clinical practice. *Hepatology*. 2021; 73:2028-2038.
234. Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021; 176:113869.
235. Anteby R, Klang E, Horesh N, Nachmany I, Shimon O, Barash Y, Kopylov U, Soffer S. Deep learning for noninvasive liver fibrosis classification: A systematic review. *Liver Int*. 2021; 41:2269-2278.
236. Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: A review of current imaging modalities. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43:211-221.

237. Younossi ZM, Henry L. Are Noninvasive Scoring Systems for Persons With Chronic Liver Disease Ready for Prime Time?. *Gastroenterology*; 2020; 158:40-42.
238. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13:361-374.
239. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1511-1520.
240. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158:1851-1864.
241. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009; 8:346-352.
242. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
243. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017; 67:1265-1273.
244. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2016; 15:75-85.
245. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2020; 15:168-178.

246. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:936-944.
247. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019; 92:82-97.
248. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wai-Sun Wong V, Peleg N, Shlomai A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020; 158:1611-1625.
249. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021; 26:206-237.
250. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, Kirwan JP. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2012; 113:1–6.
251. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012; 57:157–166.
252. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016; 63:2032–2043.

253. Organización Mundial de la Salud. (23 de mayo de 2014) 67 Asamblea Mundial de la Salud. WHA67/2014/REC/1. [https://apps.who.int/gb/or/s/s\\_wha67r1.html](https://apps.who.int/gb/or/s/s_wha67r1.html)
254. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397:1301-1315.
255. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol*. 2021; 184:243-258.
256. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 650–658.
257. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002739.
258. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2189–2197.
259. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 962–967.
260. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017; 31:1616- 1626.

261. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T. Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98:151-152.
262. Navrazhina K, Renert-Yuval Y, Frew JW, Grand D, Gonzalez J, Williams SC, Garcet S, Krueger JG. Large-scale serum analysis identifies unique systemic biomarkers in psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2022; 186:684-693.
263. Navrazhina K, Garcet S, Frew JW, Zheng X, Coats I, Guttman-Yassky E, Krueger JG. The inflammatory proteome of hidradenitis suppurativa skin is more expansive than that of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86:322-330.
264. Kridin K, Shani M, Schonmann Y, Fisher S, Shalom G, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study. *J Am Acad Dermatol.* 2018; S0190-9622:32962-1.
265. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou C-K, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than 291 superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome 292 and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:9.
266. Miller IM. Comorbidities in inflammatory dermatological disease. Psoriasis, hidradenitis suppurativa, and cardiovascular risk factors. *Dan Med J.* 2015; 62:5143.
267. Benton JM, Brown PE, Church RE. The serum cholesterol in psoriasis. *Lancet* 1963; 1: 583-584.
268. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28:406-410.

269. Trong HN, Tat TN, Anh TTN, Uyen NP, Van TN, Hau KT, Gandolfi M, Satolli F, Feliciani C, Tirant M, Vojvodic A, Lotti T. Efficacy of Adding Oral Simvastatin to Topical Therapy for Treatment of Psoriasis: The Vietnamese Experience. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7:237-242.
270. Rodríguez-Cerdeira C, Cordeiro-Rodríguez M, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas A, Martínez-Herrera E, Fabbrocini G, Sinani A, Arenas-Guzmán R, González-Cespón JL. Biomarkers of Inflammation in Obesity-Psoriatic Patients. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019:7353420.
271. Dregan A, Rayner L, Davis KAS, Bakolis I, Arias de la Torre J, Das-Munshi J, Hatch SL, Stewart R, Hotopf M. Associations Between Depression, Arterial Stiffness, and Metabolic Syndrome Among Adults in the UK Biobank Population Study: A Mediation Analysis. *JAMA Psychiatry.* 2020; 77:598-606.
272. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2012; 4: 149-57.
273. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, Zhou P, Hu YW, Zhao QX, Gu LN, Zhang HZ, Wang Z, Li J. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol.* 2021; 12:711060.
274. Holmannova D, Borska L, Andrys C, Borsky P, Kremlacek J, Hamakova K, Rehacek V, Malkova A, Svadlakova T, Palicka V, Krejsek J, Fiala Z. The Impact of Psoriasis and Metabolic Syndrome on the Systemic Inflammation and Oxidative Damage to Nucleic Acids. *J Immunol Res.* 2020; 2020:7352637.
275. Kjaersgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2020; 59:216–220.

276. Pinter A, Kokolakis G, Rech J, Biermann MHC, Häberle BM, Multmeier J, Reinhardt M. Hidradenitis Suppurativa and Concurrent Psoriasis: Comparison of Epidemiology, Comorbidity Profiles, and Risk Factors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10:721-734.
277. Kovitwanichkanont T, Chong AH, Foley P. Beyond skin deep: addressing comorbidities in psoriasis. *Med J Aust*. 2020; 212:528-534.
278. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018; 179:16–29.
279. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45:1277-1288.
280. Schön MP. Adaptive and innate immunity in psoriasis and other inflammatory disorders. *Front Immunol*. 2019; 10: 1764.
281. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis - is there a shared proinflammatory network?. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021; 19:517-528.
282. Damiani G, Leone S, Fajgenbaum K, Bragazzi NL, Pacifico A, Conic RR, Pigatto PD, Maiorana C, Poli P, Berti E, Pace MC, Malagoli P, Bettoli V, Fiore M. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in an Italian cohort of patients with hidradenitis suppurativa: A multi-center retrospective analysis. *World J Hepatol*. 2019; 11:391-401.
283. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzubieta P, Rasines L, González-Vela C, Vaqué JP, Blanco R, Crespo J, González-López MA. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa

- patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33:2131-2136.
284. Gisondi P, Tarher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51:758-764.
285. Luukkonen PK, Qadri S, Ahlholm N, Porthan K, Männistö V, Sammalkorpi H, Penttilä AK, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, Gaggini M, Gastaldelli A, Ala-Korpela M, Orho-Melander M, Arola J, Juuti A, Pihlajamäki J, Hodson L, Yki-Järvinen H. Distinct contributions of metabolic dysfunction and genetic risk factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2022; 76:526-535.
286. Hassen G, Singh A, Belete G, Jain N, De la Hoz I, Camacho-Leon GP, Dargie NK, Carrera KG, Alemu T, Jhaveri S, Solomon N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus.* 2022;14:e25495.
287. Nabi O, Boursier J, Lacombe K, Mathurin P, de Ledinghen V, Goldberg M, Zins M, Serfaty L Comorbidities Are Associated with Fibrosis in NAFLD Subjects: A Nationwide Study (NASH-CO Study). *Dig Dis Sci.* 2022; 67:2584-2593.
288. Tao Z, Li Y, Cheng B, Zhou T, Gao Y Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Occurrence and Severity of Chronic Kidney Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2022; 10:164-173.
289. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:656-62.
290. Gau SY, Hsiao YP, Liao WC, Ma KS, Wu MC. Risk of liver dysfunction and non-alcoholic fatty liver diseases in people with hidradenitis suppurativa: A systematic

review and meta-analysis of real-world evidences. .Front Immunol. 2022;  
14:13:959691.





## ANEXO 1

### Resolución V convocatoria de ayudas para el apoyo y fomento de la investigación de instituto de investigación sanitaria de alicante (ISABIAL) - Fundación FISABIO



D. José Sánchez Payá, como Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO,

#### CERTIFICA que

El expediente 180139, titulado “Prevalencia y factores de riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con hidradenitis supurativa” compuesto por el siguiente equipo investigador:

- José Carlos Pascual Ramirez como Investigador/a Principal
- Iris González Villanueva como Investigador/a Colaborador/a
- Cristina De García Serrano como Investigador/a Colaborador/a
- Isabel Betllach Más como Investigador/a Colaborador/a

presentado a la V Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO, se ha resuelto FAVORABLEMENTE tras su aprobación definitiva en la reunión del Consejo de Gobierno de ISABIAL celebrado el 26 de junio de 2018. La duración del proyecto es de 12 meses y el importe concedido es de 4000 €.

Adicionalmente, se recuerda que en todas las publicaciones de trabajos científicos, presentaciones de comunicaciones a congresos, reuniones científicas, etc. que tengan lugar como resultado de una ayuda subvencionada por el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO se deberá publicitar el origen de su financiación.

Y para que conste, se firma el presente documento en Alicante con fecha 03 de julio de 2018.





### Hoja de información al paciente

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### “ESTUDIO DE PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA”

Usted ha sido invitado a participar en una investigación sobre la **PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO** en pacientes diagnosticados de **HIDRADENITIS SUPURATIVA (HS)**. Esta investigación es realizada por la Consulta monográfica de Hidradenitis supurativa del Servicio de Dermatología, con la colaboración del Servicio de Radiología.

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 1% de la población, aproximadamente. Suele comenzar tras la pubertad y se manifiesta en forma de abscesos recurrentes, tractos sinuosos y cicatrices en axilas, ingles, región perianal y perineal, nalgas, pubis y región submamaria. Durante los últimos años se están estudiando las causas de la HS así como su asociación a otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico. Estos estudios ayudarán a una mejora importante en la atención a los pacientes que sufren esta enfermedad y a realizar un despistaje de enfermedades asociadas que permita un diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas.

Si acepta participar en el estudio se le realizarán una serie de preguntas sobre sus antecedentes médicos, se llevarán a cabo mediciones biométricas (peso, talla, circunferencia abdominal, tensión arterial...) y tendrá que someterse a una ecografía hepática y un análisis de sangre. La ecografía hepática es una técnica indolora y no dañina que se basa en la producción de imágenes de los órganos internos mediante el uso de ondas sonoras. Debe conocer que durante el estudio puede que se detecte alguna alteración que requiera realizar más pruebas de imagen. En medicina, este fenómeno recibe el nombre de “*incidentaloma*” y hace referencia a una lesión encontrada de forma casual en ausencia de signos y síntomas durante una exploración radiológica. En tal caso se le explicarán los hallazgos y la necesidad o no de realizar más estudios de imagen o seguimiento.

Este estudio no conlleva ningún riesgo para usted y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Alicante; respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Los datos del estudio son **confidenciales** y los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información o publicación de los datos del estudio, cumpliendo con lo establecido en la ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Solamente las personas incluidas en este estudio tendrán acceso a los datos. Estos datos serán almacenados en un soporte informático para sacar conclusiones estadísticas.

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad. También tiene derecho a no contestar alguna pregunta en particular. Además, tiene derecho a recibir una copia de este documento.



## ANEXO 3

---

### Consentimiento informado para participar en el estudio

#### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### “ESTUDIO DE PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA”

Don/Doña \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_, en calidad de: paciente, representante legal, familiar o allegado

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin explicaciones y sin que ello afecte a mi tratamiento futuro.

Este estudio se realiza respecto a los principios de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y ha sido aprobado por el comité de Ética del Hospital General Universitario de Alicante.

Confirmando que he leído la Hoja de información relativa a este estudio, lo he comprendido y he tenido la oportunidad de preguntar a mi médico las dudas que se me han planteado.

Voluntariamente y sin coacción, accedo a participar en el estudio.

Firma:

Fecha

Firma del investigador:

**REVOCACIÓN del consentimiento informado por escrito**

Don/Doña \_\_\_\_\_, con DNI  
\_\_\_\_\_, en calidad de: paciente, representante legal, familiar o  
allegado

REVOCO el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ y no deseo  
participar en el estudio, que doy con esta fecha por finalizado.

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador:

## ANEXO 4

---

### Estadificación de gravedad de la HS de Hurley

Estadio	Abscesos	Tractos fistulosos/cicatrización	Prevalencia
I	Uno o más	No	7-68%
II	Separados en el espacio y recurrentes	Escasa afectación	28-83%
III	Múltiples	Múltiples	4-22%

De: Martorell A, García Martínez FJ, Jimenez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra.Rodríguez J, Salgado L, Vilarrasa E. **Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad.** *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 703-715.

UNIVERSITAT Miguel Hernández

## ANEXO 5

### Estadificación de Sartorius modificada por Sartorius

Puntos	
<b>Axila derecha</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<b>Axila izquierda</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<b>Ingle derecha</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<b>Ingle izquierda</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<b>Región glútea derecha</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<b>Región glútea izquierda</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<b>Otras localizaciones</b> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	
<b>Parámetros</b>	<b>Puntos por parámetro</b>
a. Número de zonas afectadas (tres puntos por zona)	3
b. Número y gravedad de las lesiones	
Nódulos	1
Fístulas	6
c. Distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única)	
<5 cm	1
5-10 cm	3
>10 cm	9
d. ¿Están todas las lesiones claramente separadas por piel normal?	
Sí	0
No (Hurley III)	9

De: Martorell A, García Martínez FJ, Jimenez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra.Rodríguez J, Salgado L, Vilarrasa E. **Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad.** *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 703-715.



## ANEXO 6

---

### IHS4 (International Hidradenitis suppurativa Severity Score System)

<b>IHS4 (puntos)=</b>	
Número de nódulos	x1 +
Número de abscesos	x2 +
Número de fístulas drenantes	x4
<b>Leve</b>	<b>≤ 3 puntos</b>
<b>Moderada</b>	<b>4-10 puntos</b>
<b>Grave</b>	<b>≥ 11 puntos</b>

De: 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.* Br J Dermatol. 2017;177:1401-1409.

## ANEXO 7

---

### DLQI (Dermatology Life Quality Index)

#### CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA - DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ULTIMOS 7 DIAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.

1.	Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor</b> , <b>dolor</b> o <b>escozor</b> en la piel?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
2.	Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a</b> o <b>cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
3.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
4.	Durante los últimos 7 días, ¿han influído sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
5.	Durante los últimos 7 días, ¿han influído sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
6.	Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
7.	Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de piel trabajar o estudiar?	Sí	<input type="checkbox"/>
		No	<input type="checkbox"/>

8.	Si la respuesta es NO, durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ?	2 Mucho	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
9.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su <b>pareja, amigos íntimos o familiares</b> ?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>
10.	Durante los últimos 7 días, ¿cuánta dificultad le ocasionado su problema de piel en su <b>vida sexual</b> ?	3 Mucho	<input type="checkbox"/>
		2 Bastante	<input type="checkbox"/>
		1 Un poco	<input type="checkbox"/>
		0 Nada	<input type="checkbox"/>

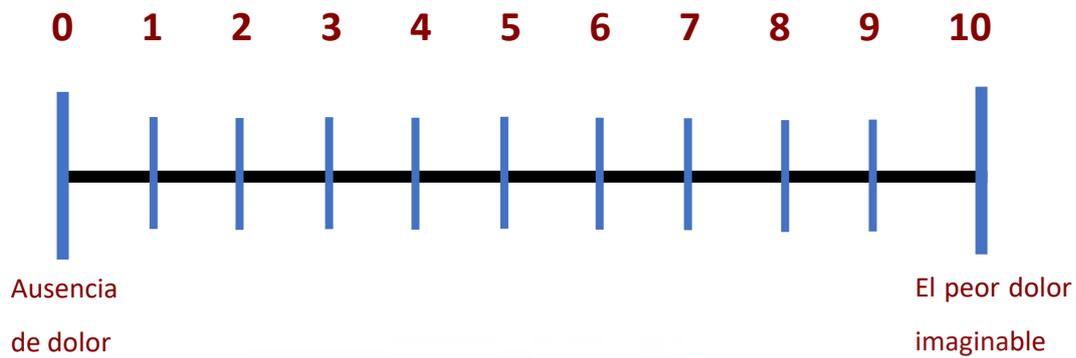
De: De Tiedra A, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Herdman M, Lozano R. **Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología.** *Actas Dermosifiliogr.*, 1998;89:692-700



## ANEXO 8

---

### Escala visual analógica de dolor

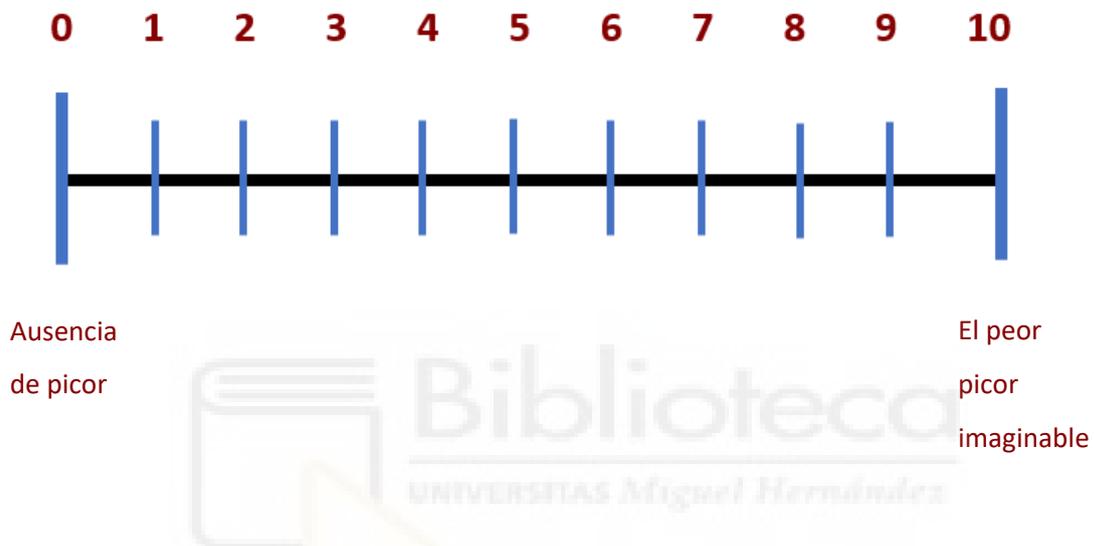


De: Pardo C, Muñoz T, Chamorro C; Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. **Monitoring of pain. Recommendations of the Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC.** *Med Intensiva.* 2008;32 Spec No. 1:38-44.

## ANEXO 9

---

### Escala visual analógica de picor



De: Quan Phan N, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. **Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating in 471 patients with chronic pruritus.** *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 502-507.

## ANEXO 10

---

### ÍNDICE HOMA-IR

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia en ayunas } (\text{mmol/L})}{22,5}$$

*De: Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-9.*



## ANEXO 11

---

### NAFLD Fibrosis score

Edad (años)	<input type="text"/>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	<input type="text"/>
Diabetes/Glucosa alterada en ayunas	<input type="checkbox"/>
GOT	<input type="text"/>
GPT	<input type="text"/>
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)	<input type="text"/>
Albúmina (g/l)	<input type="text"/>

**Fórmula NAFLD** =  $-1.675 + 0.037 \cdot \text{edad (años)} + 0.094 \cdot \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \cdot \text{IFG/diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0.99 \cdot \text{ratio AST/ALT} - 0.013 \cdot \text{plaquetas (} \times 10^9 / \text{l)} - 0,66 \cdot \text{albúmina (g/dl)}$

#### Correlacion con grado de fibrosis (Fibrosis score)

NAFLD Puntuación <-1.455 = F0-F2

NAFLD -1.455  $\Leftrightarrow$  0.675 = puntuación indeterminada

NAFLD >0.675 = F3-F4

*Traducida de: Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score. A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45: 846-854.*

## ANEXO 12

---

### FIB-4

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Edad} \times \text{GOT}}{\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{GPT}}}$$

#### Interpretación:

4.1.1.1 Fibrosis F0-F1 (FIB4 <1,30)

4.1.1.2 Fibrosis F3-F4 (FIB4 >2,67)

*De: Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43:1317-25.*

## ANEXO 13

---

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

#### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS – GRUPO COMPARATIVO

**NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:**

**Fecha de la inclusión:**

**PARÁMETROS BIOMÉTRICOS:**

Fecha de nacimiento:              Edad:              Sexo:

Peso:      Kg              Talla:      m              IMC:

Perímetro Abdominal:              TA:



**ANTECEDENTES:**

- DM      si/no

- HTA      si/no

- DISLIPEMIA      NO/↑colesterol/↑TG/ambas

- Síndrome metabólico: si/no

- Fumador/no fumador/Exfumador              cigarrillos/día              años/paquete:

- Hábito enólico: si/no

En caso de respuesta afirmativa → Número de UBE\* al día

- Eventos cardiovasculares previos\*\*:

### PARÁMETROS DE LA ENFERMEDAD:

Edad de inicio:                      Años de enfermedad:                      sinus pilonidal: si/no

Antecedentes familiares:                      Hurley:                      II/III                      IHS4:

Sartorius modificado:

Número de áreas afectadas:

1.Axila D                      2. Axila I                      3.Submamaria D                      4. Submamaria  
5.Intermamaria 6.Tórax                      7.Abdomen                      8.Ingle D                      9.Ingle I  
10.Gluteo D                      11.Gluteo I                      12.Perine                      13.Perianal                      14.Espalda  
15.Otras

DLQI:                      EVA (dolor)                      EVA (prurito)

Tratamientos sistémicos HS previos:

Tratamiento actual:

### VARIABLES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE HGNA

- Esteatosis hepática (HGNA) →                      SÍ                      NO

- Esteatohepatitis Probable →                      SI                      NO

- DM:                      SI                      NO

- GOT                      - GPT                      - Plaquetas                      - Albúmina

- Ferritina                      - Transferrina

- NAFLD Fibrosis Score:

- FIB-4

- HOMA-IR

\*UBE (Unidad de bebida estándar): 10gr de alcohol. \*\*ECV -Cardiopatía isquémica (Infarto agudo de miocardio, angina de pecho).

1 caña/quinto de cerveza (200cc): 1 UBE-

Enfermedad cerebrovascular (AIT, Ictus...).

1 litro de cerveza: 5 UBE

Arteriopatía periférica de Extr inferiores

1 copa de vino 100cc : 1 UBE

1 copa de bebida destilada (40-50 grados): 2 UBE

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS – GRUPO COMPARATIVO

**NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:**

**Fecha de la inclusión:**

**PARÁMETROS BIOMÉTRICOS:**

Fecha de nacimiento:

Edad:

Sexo:

Peso: Kg

Talla: m

IMC:

Perímetro Abdominal:

TA:

**ANTECEDENTES:**

- DM si/no

- HTA si/no

- DISLIPEMIA NO/↑colesterol/↑TG/ambas

- Síndrome metabólico: si/no
- Fumador/no fumador/Exfumador                      cigarrillos/día                      años/paquete:
- Hábito enólico: si/no  
En caso de respuesta afirmativa → Número de UBE\* al día
- Eventos cardiovasculares previos \*\*:

**VARIABLES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE HGNA**

- Esteatosis hepática (HGNA) →      SÍ                      NO
- Esteatohepatitis Probable →      SI                      NO
- DM:      SI                      NO
- GOT                      - GPT                      - Plaquetas                      - Albúmina
- Ferritina                      - Transferrina
- NAFLD Fibrosis Score:



\*UBE (Unidad de bebida estándar): 10gr de alcohol.      \*\*ECV -Cardiopatía isquémica (Infarto agudo de miocardio, angina de pecho).  
 1 caña/quinto de cerveza (200cc): 1 UBE-                      Enfermedad cerebrovascular (AIT, Ictus...)  
 1 litro de cerveza: 5 UBE                      Arteriopatía periférica de Extr inferiores  
 1 copa de vino 100cc : 1 UBE  
 1 copa de bebida destilada (40-50 grados): 2 UBE

### Acta de aprobación del proyecto de investigación por el CEIm



**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL  
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante  
<http://www.dsa019.san.gva.es>  
Teléfono: 965-913-952  
Correo electrónico: [ceim\\_hgva@gva.es](mailto:ceim_hgva@gva.es)

Ref. CEIm: PI2018-62; Ref. JSABIAL: 180139

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA  
INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 26 de septiembre de 2018 (Acta 2018/07), y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. José Carlos Pascual Ramírez** del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de Investigación titulado **"Prevalencia y factores de riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con hidradenitis supurativa"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 26 de septiembre de 2018.

Fdo. Dr. Luis Hernández Blasco  
Titular Secretaria Técnica CEIm



## ANEXO 15

---

### HS-PGA (Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment)

Categoría	Descripción
Sin lesiones	0 ABS, 0 DF, 0 IN, 0 NIN
Mínimo	0 ABS, 0 DF, 0 IN, $\geq 1$ NIN
Leve	0 ABS, 0 DF, $< 5$ IN 1 (ABS ó DF), 0 IN
Moderado	0 ABS, 0 DF, $\geq 5$ IN 1 (ABS ó DF), $\geq 1$ IN 2-5 (ABS ó DF), $< 10$ IN
Severo	2-5 (ABS ó DF), $\geq 10$ IN
Muy severo	$> 5$ (ABS ó DF)

\*\*ABS: abscesos; DF: Fístula drenante; IN: Nódulo inflamatorio; NIN: Nódulo no inflamatorio

De: Martorell A, García Martínez FJ, Jimenez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra.Rodríguez J, Salgado L, Vilarrasa E. *Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. Actas Dermosifiliogr. 2015; 106: 703-715.*

## ANEXO 16

---

### HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)

Definición de HiSCR:

---

**≥ 50% de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios**

---

**No aumento del número de abscesos**

---

**No aumento del número de fístulas drenantes**

---

De: Martorell A, García Martínez FJ, Jimenez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra.Rodríguez J, Salgado L, Vilarrasa E. **Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad.** *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 703-715.



## ANEXO 17

---

### HSQoL-24 – Hidradenitis suppurativa quality of life 24

HSQoL-24		Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Siempre
1	Mi enfermedad de la piel afecta a mi estado de ánimo					
2	Me preocupa el coste económico de los tratamientos					
3	Mi enfermedad de la piel empeora con el estrés					
4	Mi enfermedad de la piel dificulta realizar mi actividad laboral					
5	Vivo mi enfermedad de la piel con resignación					
6	Mi enfermedad de la piel afecta a mis relaciones personales					
7	La ineficacia de los tratamientos me preocupa					
8	Me preocupa la falta de protección laboral a causa de mi enfermedad de la piel					
9	La familia constituye el mayor apoyo en mi enfermedad de la piel					

<b>10</b>	Me siento solo/aislado por mi enfermedad de la piel					
<b>11</b>	El agua empeora mis lesiones cutáneas (ducha, baño...)					
<b>12</b>	La información sobre mi enfermedad de la piel me ayuda a aceptarla					
<b>13</b>	Me preocupa tener que dejar de hacer actividades por mi enfermedad de la piel					
<b>14</b>	Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño					
<b>15</b>	Mi enfermedad de la piel me ha hecho pensar en suicidarme					
<b>16</b>	Valoro positivamente las iniciativas de los profesionales para mejorar mi enfermedad de la piel					
<b>17</b>	Me preocupa que alguno de mis hijos pueda tener mi enfermedad de la piel					
<b>18</b>	Mi enfermedad de la piel es un problema para tener relaciones íntimas					
<b>19</b>	Seguir los tratamientos y controles de mi enfermedad en ocasiones es difícil					

20	Me preocupa el mal olor que produce mi enfermedad de la piel					
21	Estoy preocupado por los efectos adversos de los tratamientos para mi enfermedad de la piel					
22	Evito hablar de mi enfermedad de la piel					
23	Me preocupa ser rechazado por mi enfermedad de la piel					
24	Me siento avergonzado por mi enfermedad de la piel					

<b>DOMINIOS</b>	
<b>Psicológico</b>	Ítems 1, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 22, 23 y 24
<b>Económico</b>	Ítem 2
<b>Empleo</b>	Ítems 4 y 8
<b>Interacción social</b>	Ítems 6, 9, 13 y 18
<b>Personal</b>	Ítems 11 y 14
<b>Clínica</b>	Ítems 16, 19 y 21
<b>Valoración de cada ítem</b>	
<b>Siempre</b>	4
<b>A menudo</b>	3
<b>A veces</b>	2
<b>Raramente</b>	1
<b>Nunca</b>	0
<b>**Ítems 9, 12 y 16 se valoran de forma inversa</b>	
<b>Siempre</b>	0
<b>A menudo</b>	1

A veces	2
Raramente	3
Nunca	4

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	
Puntuación	
0-24	Sin afectación de la calidad de vida
25-31	Leve afectación de la calidad de vida
32-43	Moderada afectación de la calidad de vida
44	Grave afectación de la calidad de vida

De: Marrón SE, Gómez-Barrera M, Tomás-Aragónés <https://www.actasdermo.org/es-desarrollo-validacion-preliminar-del-instrumento-articulo-S0001731019300924-aff0030> L, Díaz Díaz <https://www.actasdermo.org/es-desarrollo-validacion-preliminar-del-instrumento-articulo-S0001731019300924-aff0015> RM, Vilarrasa Rull E, Madrid Álvarez MB<sup>1</sup>, Puig L. **Development and Preliminary Validation of the HSQoL-24 Tool to Assess Quality of Life in Patients With Hidradenitis Suppurativa.** *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019 Sep;110(7):554-560



## ANEXO 18

---

### Escala de evaluación ecográfica de hígado graso

Características	Puntuación	Definición
ECOTEXTURA	0	Normal: La ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal
	1	Cambio graso leve: leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3
	3	Cambio graso grave: Existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal
VISIBILIDAD DEL DIAFRAGMA	0	Normal: El parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma.

		El contorno del diafragma es claramente observado
	<b>1</b>	Cambio graso leve: Atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático
	<b>2</b>	Cambio graso moderado: Intermedio entre a puntuación 1 y 3
	<b>3</b>	Cambio graso grave: Marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma
<b>ESTRUCTURAS VASCULARES HEPÁTICAS</b>	<b>0</b>	Normal: La pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas
	<b>1</b>	Cambio graso leve: Leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas
	<b>2</b>	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3
	<b>3</b>	Cambio graso grave: Solo es posible visualizar las paredes de la porta central. No se observan

---

las paredes de las  
estructuras portales  
periféricas

---

Hígado normal (Grado 0)	<b>0 puntos</b>
Esteatosis hepática leve (Grado 1)	<b>1 a 3 puntos</b>
Esteatosis hepática moderada (Grado 2)	<b>4 a 6 puntos</b>
Esteatosis hepática grave (Grado 3)	<b>7 a 9 puntos</b>

---

Traducida de: Chan DF, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, Chan IHS, Yin J, Lam CWK, Fok TF, Nelson EAS. **Hepatic steatosis in obese Chinese children**. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:1257-63.



## ANEXO 19

---

### Escala de Fibrosis de Brunt

Estadio 1	Fibrosis pericelular en zona 3 (focal o extensa)
Estadio 2	Fibrosis pericelular en zona 3 (focal o extensa) más fibrosis portal (focal o extensa)
Estadio 3	Fibrosis en puente (focal o extensa)
Estadio 4	Cirrosis, +/- fibrosis pericelular residual

Traducida de: Brunt EM. **Non-alcoholic fatty liver disease**. In Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD (eds): *Mc Sween's Pathology of the Liver*, Elsevier Publishing 2007. p. 367-291.

## ANEXO 20

---

### PUBLICACIÓN DERIVADA DE LA INVESTIGACIÓN

- **Título:** Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study.
- **Autores:** Iris González-Villanueva, Cristina De Gracia, Mariana Planells, Inés Poveda, Pedro Álvarez, Luca Schneller Pavalescu, Isabel Betlloch, Gregor Jemec, José Manuel Ramos y José Carlos Pascual.
- **Revista:** Acta Dermato-Venereologica. 2020 Aug 18; 100(15):adv00239. doi: 10.2340/00015555-3597.
- **JRC 2021 Factor de Impacto:** 4.437. Cuartil 1 en la categoría de Dermatology (21/139).



- ❖ *González-Villanueva I, DeGracia C, Planells M, Poveda I, Álvarez P, Schneller-Pavalescu L, Betlloch I, Jemec GBE, Ramos JM, Pascual JC.*

*Hidradenitis Suppurativa is associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-sectional Study.*

*Acta Derm Venereol. 2020; 100(15): adv00239*

*doi: 10.2340/00015555-3597. PMID: 32725250*

# Hidradenitis Suppurativa is Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-sectional Study

Iris GONZÁLEZ-VILLANUEVA<sup>1</sup>, Cristina DE GRACIA<sup>2</sup>, Mariana PLANELLS<sup>2</sup>, Inés POVEDA<sup>1</sup>, Pedro ÁLVAREZ<sup>1</sup>, Luca SCHNELLER-PAVELESCU<sup>1</sup>, Isabel BETLLOCH<sup>1</sup>, Gregor B. JEMEC<sup>3</sup>, José M. RAMOS<sup>4#</sup> and José C. PASCUAL<sup>1#</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Radiology and <sup>4</sup>Internal Medicine Alicante, University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), Alicante, Spain, and <sup>3</sup>Department of Dermatology, Zealand University Hospital Roskilde, Health Sciences Faculty, University of Copenhagen, Denmark

<sup>#</sup>These authors contributed equally.

**Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common cause of end-stage liver disease. The aim of this controlled cross-sectional study was to assess the association between NAFLD and hidradenitis suppurativa. NAFLD was assessed using hepatic ultrasound. A total of 125 patients with hidradenitis suppurativa and 120 patients without hidradenitis suppurativa were recruited, matched for age, sex and body mass index (< 25 or ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>), a risk factor related to NAFLD. Both groups presented similar proportions of overweight or obesity (89.6% vs 90%). Patients with hidradenitis suppurativa presented significantly higher prevalence of NAFLD compared with those with non-hidradenitis suppurativa (57.6% vs 31.7%,  $p < 0.001$ ). Multivariable analysis confirmed independent association between hidradenitis suppurativa and NAFLD (odds ratio 2.79, 95% confidence interval 1.48–5.25;  $p = 0.001$ ) besides age, body mass index, hypertension and hypertransaminasaemia. Hidradenitis suppurativa is significantly associated with the development of NAFLD regardless of the presence of classic metabolic risk factors.**

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; hidradenitis suppurativa; acne inversa; liver steatosis; hepatic ultrasound.

Accepted Jul 7, 2020; Epub ahead of print Jul 29, 2020

Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00239.

**Corr:** Iris González Villanueva, Department of Dermatology, University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), C/ Maestro Alonso s/n., ES-03010 Alicante, Spain. E-mail: jolairis@gmail.com

**H**idradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory disease affecting intertriginous areas. It is characterized by painful nodules that progress to abscesses, tunnels and scarring (1), which most commonly appear in the axillary, inguinal, perianal, gluteal and submammary regions (2). The estimated prevalence of HS is approximately 1–4%, and a recent systematic review and meta-analysis found a significant association between HS and obesity, central obesity, active smoking, hypertriglyceridaemia, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, diabetes and metabolic syndrome (3–8). Similarly, a recent case-control study reported a higher prevalence of insulin resistance in people with HS (9).

## SIGNIFICANCE

Non-alcoholic fatty liver disease has been linked with chronic inflammatory conditions, such as psoriasis. Hidradenitis suppurativa shares key pathogenic features and comorbidities with psoriasis, and this study shows that it is also an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. Clinicians should consider routine work-up for non-alcoholic fatty liver disease in patients with hidradenitis suppurativa.

For its part, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined by the presence of steatosis in more than 5% of hepatocytes, with little or no alcohol consumption (10). NAFLD includes a spectrum of conditions, ranging from steatosis, with a predominantly benign evolution, to more severe forms of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which may eventually lead to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (11). Indeed, as many as 30–50% of patients with NAFLD may be diagnosed with cirrhosis within 10 years (12), and NAFLD represents the main cause of chronic liver disease in Europe and North America (17–30% of the population). Worldwide, the prevalence of cirrhosis is 2–4%, constituting a serious public health concern (13). Several theories about the aetiopathogenic mechanisms leading to NAFLD have been proposed. As with type 2 diabetes, insulin resistance seems to play a pivotal role in NAFLD (14, 15). Yet, even though NAFLD is more prevalent in obese and diabetic patients, its incidence is not limited to this population (16).

In terms of diagnosing and classifying NAFLD, liver biopsy is currently the gold standard (17). However, in clinical practice, hepatic ultrasound is usually preferred as a non-invasive alternative, incurring lower costs and negligible risk to the patient. Ultrasound has good sensitivity (92.7–100%) and specificity (91–92.5%) for diagnosing hepatic steatosis of 5% or more (18, 19). The severity of hepatic steatosis is classified into 3 levels: mild, moderate, and severe (20, 21).

Over the last decade, evidence has been accumulating of an association between NAFLD and psoriasis: another systemic cutaneous chronic inflammatory disease (22–26). HS and psoriasis also share commonalities in terms of aetiopathogenesis, systemic inflammation and comorbidities, frequently coinciding in the same patient (27). The interleukin 23/T helper 17 pathway has been

implicated in the pathogenesis of both psoriasis and HS, and is thought to be the molecular key feature underlying pathomechanistic overlap. However, patients with HS seem to sustain a greater inflammatory load and have a higher overall burden of comorbidities than those with psoriasis (28, 29), including with regard to cardiovascular risk factors, such as central obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension (8). In turn, these conditions increase the risk of developing NAFLD (30).

Two recent studies have begun to articulate an association between HS and NAFLD. The first, a retrospective analysis of a multi-centre investigation, detected NAFLD in 37.2% of a sub-cohort of 84 patients with HS. However, this was a small sized sub-analysis from another study and it was not designed specifically to detect this correlation (31). The second was a single-centre case control study in 70 patients with HS plus 150 age- and sex-matched (but not body mass index (BMI)-matched) controls; Durán-Vian and colleagues, observed a significantly higher prevalence of NAFLD in patients with HS (72.9% vs 24.7%:  $p < 0.001$ ), and in multivariable regression analysis, this association was independent of age, sex, and classic metabolic risk factors for NAFLD (OR 7.75, confidence interval (CI) 2.54–23.64,  $p < 0.001$ ). Nonetheless, their groups showed high heterogeneity in BMI, which explains the high heterogeneity in hypertension, dyslipidaemia and metabolic syndrome. This fact could explain the magnitude of the correlation these authors found, which may be overestimated (32).

The objective of the current study was to assess the association between HS and NAFLD.

## MATERIALS AND METHODS

### *Patients and study design*

This was a transversal, cross-sectional study, assessing NAFLD by hepatic ultrasound. Patients aged 35–64 years with moderate to severe HS (Hurley stage II or III exclusively) and with at least 5 years of disease duration, were consecutively recruited from our HS clinic from January 2018 to December 2018. A qualified dermatologist (JCP) diagnosed patients with HS based on clinical examination and diagnostic criteria, including a history of recurrent inflammatory nodules, abscesses, and draining sinuses on inverted areas (33). HS-related variables included age at onset of HS, duration of the disease, severity of the disease as assessed by the Hurley classification, Sartorius score (34), and International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) (35), association with pilonidal cyst, number of involved areas, Dermatology Life Quality Index (DLQI), pain and pruritus (assessed by visual analogue scale from 0–10, with 0 representing no pain or pruritus, and 10 being the worst pain or pruritus they could imagine). A control population was selected from the healthy companions of patients who came to dermatology consultations, and patients with HS were matched for age ( $\pm 5$  years), sex and categorized BMI (normal BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> vs overweight/obese  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), in acknowledgement that age and overweight/obesity are well-known factors associated with NAFLD (30).

Exclusion criteria were the presence of hepatitis B surface antigens, hepatitis C virus antibody seropositivity, autoimmune hepa-

titis, or drug-induced liver disease; frequent alcohol intake, defined as more than 2 standard drinks per day (in Europe: 341 ml bottle of 5% alcohol beer, cider or cooler; 43 ml shot of hard liquor; or 142 ml glass of 12% wine (36)) in women or more than 3 standard drinks per day in men; and any other chronic inflammatory conditions, such as psoriasis, systemic lupus erythematosus or inflammatory bowel disease. The institutional review board of the University Hospital Alicante reviewed and approved the study protocol (2018/62), and all participants provided written informed consent.

Demographic and clinical (classic cardiovascular risk factors) data were recorded for all patients. Metabolic syndrome was defined using the National Cholesterol Education Program Adult Criteria Treatment Panel III Criteria (37). A complete blood count and blood differential were undertaken to determine biochemical parameters, including glycaemia, sodium, potassium, total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), albumin, insulin, glycated haemoglobin, and the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) inflammatory biomarker, among others.

### *Assessment of non-alcoholic fatty liver disease*

Two board-certified radiologists, blinded to participants' details, performed hepatic ultrasound in all participants, using a Toshiba Aplio 300 ultrasound scanner with a 6-MHz Convex abdominal probe (Canon Medical Systems S.A. Spain). Diagnosis of hepatic steatosis was based on characteristic ultrasonographic features (18, 21), and NAFLD was classified as mild, moderate, or severe (20).

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical variables were compared between patients with HS and controls (presence of NAFLD and explanatory variables including age, sex, and metabolic syndrome) using the  $\chi^2$  test of homogeneity. Crude odds ratio (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated to estimate the magnitude of associations between explanatory variables and NAFLD. All variables yielding a  $p$ -value of  $< 0.25$ , or having a plausible theoretical association with the outcome, were included in a saturated, multivariable logistic regression model. Successive models were then fitted using backward elimination, deleting the variables with the lowest contribution to the model and without any confounding effect. Analyses were adjusted for traditional risk factors, age, and sex. All analyses were performed using STATA software (version 12, Stata Corporation, College Station, TX, USA).

## RESULTS

In total, 125 patients with HS and 120 controls were recruited. Their baseline characteristics are shown in **Table I**. Participants' mean age was 48 years, and 51.42% were women. As patients from both groups were matched on the basis of categorized BMI (normal vs obese), similar proportions of patients with HS and controls were classified as overweight or obese (HS patients: 112, 89.6% vs controls: 108, 90.0%), but median BMI was higher in patients with HS (31.2 kg/m<sup>2</sup> vs 28.8 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ). The Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) values in patients with HS were also higher than in the control group (median 2.19 vs 1.89,  $p = 0.016$ ), as were inflammation markers, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and hs-CRP.

**Table I. Demographic, clinical, laboratory and ultrasound findings in patients with hidradenitis suppurativa (HS) and healthy controls**

Variable	Patients with HS (n = 125)	Controls (n = 120)	p-value
Age, years, median (range)	47 (41–53)	49 (43–56)	0.073
Women, n (%)	64 (51.2)	62 (51.7)	<b>0.94</b>
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (range)	31.2 (27.3–35.0)	28.8 (26.8–31.0)	<b>&lt;0.001</b>
Waist circumference, mean±SD	106.9±14.4	101.7±10.9	<b>0.002</b>
HOMA-IR, median (range)	2.19 (1.47–4.35)	1.89 (1.24–2.96)	0.016
Diabetes mellitus, n (%)	16 (12.8)	7 (5.8)	0.062
Hypertension, n (%)	43 (34.4)	29 (24.2)	0.079
Dyslipidemia, n (%)	50 (40)	44 (36.7)	0.64
Metabolic syndrome, n (%)	60 (43.4)	42 (35)	<b>0.034</b>
Smokers, n (%)	93 (74.4)	47(39.2)	<b>&lt;0.001</b>
Uric acid (mg/dl), mean±SD	5.3±1.3	5.1±1.2	0.212
AST (mg/dl), median (range)	18 (15–22)	20 (16–23)	0.102
ALT (mg/dl), median (range)	18 (14–23)	19 (15–25)	0.22
GGT (mg/dl), median (range)	25 (17–37)	22 (16–29)	0.069
Platelets (n/ml), median (range)	259 (213–308)	250 (219–281)	0.20
Albumin (g/dl), median (range)	3.93 (3.68–4.12)	4.08 (3.78–4.26)	0.007
Hs-CRP (mg/l), median (range)	0.64 (0.28–1.09)	0.15 (0.06–0.43)	<b>&lt;0.001</b>
NLR, median (range)	1.77 (1.39–2.33)	1.48 (1.10–2.03)	<b>&lt;0.001</b>
NAFLD, n (%)	72 (57.6)	38 (31.7)	<b>0.001</b>
Mild	30 (24)	18 (15)	
Moderate	25 (20)	12 (10)	
Severe	17 (13.6)	8 (6.7)	

BMI: body mass index; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: g-glutamyl transferase; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive-protein; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; SD: standard deviation.

Likewise, traditional cardiovascular risk factors, such as diabetes, hypertension, and smoking, were more prevalent in the HS patients group; for example, metabolic syndrome was detected in 60 (43.4%) patients with HS, compared with 42 (35%) controls ( $p=0.034$ ).

Hepatic ultrasound indicated NAFLD in 72 (57.6%) patients with HS vs 38 (31.7%) controls ( $p<0.001$ ). Of these 72 patients, NAFLD severity was classified as mild in 30 (41.6%) patients, moderate in 25 (34.7%), severe in 17 (23.6%). **Table II** presents the clinical findings related to HS. Median age of onset was 25 years, and median duration of disease was 24 years. Of the 125 patients with HS, 97 (77.6%) were classified as Hurley stage II and 28 (22.4%) as Hurley III. The median number of affected sites was 3; the axilla and groin were the most commonly involved locations.

**Table III** shows the results of the bivariable and multivariable analyses. Crude analyses suggested that HS was a risk factor for NAFLD (OR 2.93, 95% CI 1.74–4.95,  $p<0.001$ ), along with age, BMI, waist circumference and cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidaemia, diabetes, insulin resistance and metabolic syndrome. Blood biomarkers associated with NAFLD in bivariable analyses were hs-CRP, AST, ALT, and GGT. Multivariable logistic regression analysis confirmed that HS significantly increases the risk of developing NAFLD (adjusted OR 2.79, 95% CI 1.48–5.25,  $p=0.001$ ), even after adjusting for the independent effects of age (adjusted OR 1.05, 95% CI,  $p=0.012$ ), BMI (adjusted OR 1.17, 95% CI,  $p<0.001$ ), ALT levels (adjusted OR 1.04, 95%

**Table II. Clinical findings in patients with hidradenitis suppurativa**

Variable	Participants (n = 125)
Duration of HS, years, median (IQR)	24 (12–31)
Age of onset, years, median (IQR)	25 (16–32.5)
Hurley stage, n (%)	
II	97 (77.6)
III	28 (22.4)
Sartorius score, median (IQR range)	18 (9–27)
International Hidradenitis Suppurativa 4, median (IQR)	8 (4–16)
IHS4 mild ( $\leq 3$ ), n (%)	9 (7.2)
IHS4 moderate (4–10), n (%)	62 (49.6)
IHS4 severe ( $\geq 11$ ), n (%)	54 (43.2)
Number of affected sites, median (IQR)	3 (2–4)
Affected sites, n (%)	
Axilla	68 (27.8)
Groin	68 (27.8)
Buttocks	32 (13.1)
Breast	25 (10.2)
Perineal	25 (10.2)
Genital	23 (9.4)
Abdomen	21 (8.6)
Perianal	12 (4.9)
Dermatology Life Quality Index, median (IQR)	6 (3–12)
Pilonidal sinus, n (%)	42 (33.6)
Itch, visual analogue scale, mean±SD	4.0±3.4
Pain, visual analogue scale, mean±SD	4.4±3.3

SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

CI,  $p=0.016$ ), and hypertension (adjusted OR 2.83, 95% CI 1.42–5.64,  $p=0.003$ ). The current study also attempted to define specific HS-related variables associated with NAFLD. However, no significant association was observed with disease-related variables, such as duration of HS, severity, number of affected sites, or symptoms.

## DISCUSSION

These results provide new evidence that NAFLD is highly likely to develop in patients with HS. Risk on healthy population of developing this disease is increased in patients with HS nearly three-fold, even after adjusting for age, BMI, ALT levels, and hypertension. NAFLD

**Table III. Odds of developing non-alcoholic fatty liver disease, according to explanatory variables (bivariable and multivariable analysis)**

Variable	Bivariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
Hidradenitis suppurativa	2.93 (1.74–4.95)	<0.001	2.79 (1.48–5.25)	0.001
Women	0.65 (0.39–1.07)	0.092	–	–
Age	1.04 (1.01–1.07)	0.021	1.05 (1.01–1.09)	0.012
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	1.22 (1.14–1.31)	<0.001	1.17 (1.09–1.27)	<0.001
Waist circumference (cm)	1.07 (1.04–1.09)	<0.001	–	–
Smoking habit	0.82 (0.50–1.37)	0.46	–	–
Hypertension	4.69 (2.58–8.53)	<0.001	2.83 (1.42–5.64)	0.003
Diabetes	2.51 (1.02–6.15)	0.046	–	–
Metabolic syndrome	4.76 (2.75–8.23)	<0.001	–	–
Dyslipidemia	1.98 (1.18–3.35)	0.010	–	–
HOMA-IR	1.16 (1.04–1.28)	0.007	–	–
Hs-CRP (mg/l)	1.56 (1.06–2.31)	0.024	–	–
AST (mg/dl)	1.04 (1.01–1.08)	0.022	–	–
ALT (mg/dl)	1.04 (1.01–1.07)	0.003	1.04 (1.01–1.07)	0.016
GGT (mg/dl)	1.02 (1.01–1.03)	0.002	–	–
Platelets (n/ $\mu$ l)	1.00 (0.99–1.00)	0.80	–	–
Albumin (mmol/l)	0.94 (0.46–1.90)	0.86	–	–

aOR: adjusted odds ratio; OR: odds ratio; CI: confidence interval; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance; Hs-CRP: high-sensitivity C-reactive-protein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: g-glutamyl transferase.

was diagnosed in 57.6% of patients with HS vs 31.7% non-HS patients.

In the general population, worldwide, NAFLD affects 30–40% of men and 15–20% of women (38). Prevalence of NAFLD increases with age as well as with overweight/obesity, with several observational studies showing that patients with a BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> or more presented a significantly higher prevalence than those under this threshold (33.64% vs 12.13%,  $p < 0.001$ ). The same applies to populations with metabolic risk factors, such as diabetes mellitus or hypertension (39). The current controlled cross-sectional study, matched study groups for age, sex, and BMI categories, in order to minimize the impact of confounders that are independently associated with NAFLD (40).

Currently, NAFLD is considered a multisystemic disease, given the numerous comorbidities associated with it (41). However, NAFLD is also associated with diseases that have a high systemic inflammatory burden, such as psoriasis. In a meta-analysis including 7 case-control studies, Candia et al. (24) concluded that NAFLD is twice as prevalent in people with psoriasis as in those without (OR 2.07, 95% CI 1.62–2.64). Moreover, cohorts with psoriatic arthritis or more severe or long-lasting psoriasis have also been shown to carry a higher risk for NAFLD.

Although the physiopathology of NAFLD has not been completely elucidated, the multiple hit model posits it as a complex, multistep liver injury. An excess of pro-inflammatory cytokines circulating in patients with psoriasis or HS can trigger insulin resistance, which in turn leads to an accumulation of triglycerides in the hepatocytes. As a result of this steatotic state, the liver becomes susceptible to inflammatory damage. Hepatic steatosis can also accelerate the production of pro-inflammatory adipocytokines, and with it a systemic inflammatory process that entails greater insulin resistance. Imbalances are gradually produced between the production and elimination of triglycerides (which sets the stage for the transition from steatosis to steatohepatitis) and between hepatocyte death and hepatic regeneration. The presence of HS or psoriasis might intensify this entire process because of the accompanying state of chronic and systemic inflammation and the alteration in the tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )/adiponectin relationship, which promotes progression to liver disease (40).

The crucial role of the permanent inflammatory burden in the aetiopathogenesis of NAFLD could explain why HS is associated with NAFLD. The association between these 2 diseases described by Durán-Vilan et al. (33) is noteworthy for its magnitude (OR 7.75, 95% CI 2.54–23.64;  $p < 0.001$ ), but it could be partly attributable to the fact that they did not match cases and controls for BMI, an important confounder given the frequency of obesity in patients with HS and its role as a risk factor for NAFLD. Durán-Vilan et al.'s study described considerable and statistically significant differences between

groups on this parameter (cases: 30.4 SD 6.2 kg/m<sup>2</sup> vs controls: 26.1 SD 4.7 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ). Thus, we consider that the relative risk derived from our data (adjusted OR 2.79, 95% CI 1.48–5.25,  $p = 0.001$ ) is probably more accurate, as we minimized the risk of confounding due to categorized BMI thorough matching.

An intrinsic limitation of the cross-sectional study design is that the temporal relationship remains unclear, and a direct causal relationship between HS and NAFLD cannot be established. Because the population consisted of participants aged 35–64 years, results may not be generalizable to younger or more elderly populations. However, NAFLD mainly affects middle-aged people, and its prevalence increases with age. Furthermore, in our study there is residual confusion: in addition to the unknown confounders, since the comparison has been made on the basis of the BMI categories, differences still remain between the 2 groups in terms of BMI. We also consider that the size of the groups might be too small to detect some meaningful differences.

In conclusion, the current study found a high prevalence of NAFLD in patients with HS, regardless of the presence of other classic metabolic known risk factors. Moreover, we hypothesize that the association between HS and NAFLD may not be related to severity of HS, because no significant association with any of the disease-related variables was found. The results of this study provide additional evidence about the association between HS and NAFLD, with potentially relevant clinical implications. Physicians involved in the care of patients with HS should be aware of the links between these conditions. An active approach to the diagnosis and management of this co-morbidity seems reasonable.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study has received a grant from the Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation).

GJ has been an investigator, consultant, and advisory board member for Abbvie and Novartis and has received unrestricted grants from Abbvie, Leo Pharma, and Novartis. In addition, he has been a speaker and investigator for Leo Pharma; a speaker for Galderma; an investigator for Regeneron; and an advisory board member for Janssen-Cilag, Inflarx, MSD, and Pierre-FABre. JCP has been an advisory board member for Abbvie. IG-V, CDG, MP, IP, PA, LS-P, IB and JMR have no conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

1. Jemec GB. Clinical practice: hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; 366: 158–164.
2. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 985–988.
3. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallete C, Gabison G, Pouget F, et al. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 596–601.
4. Dauden E, Lázaro P, Aguilar MD, Blasco AJ, Suarez C, Marín I, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 129–144.
5. Kimball AB, Sundaram M, Gauthier G, Guérin A, Pivneva I,

- Singh R, et al. The comorbidity burden of hidradenitis suppurativa in the United States: a claim data analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8: 557–569.
6. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 27–35.
  7. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1144–1150.
  8. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GB. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1142–1155.
  9. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzeta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 820–824.
  10. Miller IM, Vindsand Naver A, Mogensen UB, Zarchi K, Ring HC, Ellervik, C et al. Gallstones are associated with hidradenitis suppurativa: a population-based and hospital based cross-sectional study from Denmark. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1392–1398.
  11. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabol Rev* 2017; 49: 197–211.
  12. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883–889.
  13. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, López R, Akras Z, Zain N, et al. Prevalence of Nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: an analysis of National Health and Nutrition examination survey data. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 581–587.
  14. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of non-alcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 199–207.
  15. Tarantino G, Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6735–6743.
  16. Jelenik T, Kaul K, Séquaris G, Flögel U, Phielix E, Kotzka J, et al. Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary nonalcoholic fatty liver. *Diabetes* 2017; 66: 1141–2253.
  17. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 319–327.
  18. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreas M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124–131.
  19. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7392–7402.
  20. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6821–6825.
  21. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–750.
  22. Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, et al. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life* 2017; 10: 19–26.
  23. Awosika O, Eleryan MG, Rengifo-Pardo M, Doherty L, Martin LW, Ehrlich A. A case control study to evaluate the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11: 33–37.
  24. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 656–662.
  25. Phan K, Onggou J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease – updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2019; 60: e352–e355.
  26. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 758–764.
  27. Miele L, Vallone S, Cafelo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 778–786.
  28. Kridin K, Shani M, Schonmann Y, Fisher S, Shalom G, Comaneshter D, et al. Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: a large scale population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2018 Nov 28. pii: S0190-9622(18)32962-1.
  29. Van der Zee HH, De Ruyter, Van der Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumor 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; 164: 1292–1298.
  30. Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative overall comorbidity burden among patients with Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 797–802.
  31. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005; 129: 113–121.
  32. Damiani G, Leone S, Fajgenbaum K, Bragazzi NL, Pacifico A, Conic RR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in an Italian cohort of patients with hidradenitis suppurativa: a multi-center retrospective analysis. *World Hepatol* 2019; 27: 391–401.
  33. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, Gonzalez M, Iruzubieta P, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 2131–2136.
  34. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa/acné inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology* 2015; 231: 184–190.
  35. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; 149: 211–213.
  36. 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 access HS severity. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1401–1409.
  37. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction* 2016; 111: 1293–1298.
  38. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
  39. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term-follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
  40. Wong RJ, Liu B, Bhuket T. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advance fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011–2014 National Health and Nutrition Examination survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 974–980.
  41. Graffy PM, Pickhardt PJ. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *Br J Radiol* 2016; 89: 2015–2024.



## AGRADECIMIENTOS

---

La presente Tesis Doctoral se ha visto materializada gracias a la colaboración directa e indirecta de varias personas, a las que en estas líneas quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento.

Gracias a mis directores de tesis:

Al Dr. José Manuel Ramos, que me animó a embarcarme en la aventura de la investigación científica, y ha sido el motor fundamental para el desarrollo de esta tesis. Le agradezco cada una de sus aportaciones en el proyecto, su labor de “guía” en cada fase, y su enorme capacidad para alentar en los momentos más duros.

Al Dr. José Carlos Pascual; por haber aceptado, sin dudar, mi proposición de ser mi codirector. Mi profunda admiración hacia su capacidad intelectual, su ingenio, su voluntariedad, su energía y su profundo compromiso con cada faceta de su trabajo; hacen que me sienta enormemente afortunada de que me haya acompañado en este camino. Dejo constancia de que ha sido el mejor director de tesis que uno puede desear, y le agradezco todo el tiempo que ha dedicado a ello.

Gracias a las Dras. Mariana Planells y Cristina de Gracia, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario Dr.Balmis, por mostrar entusiasmo con el proyecto de investigación y dedicar su tiempo libre a la realización de las ecografías hepáticas.

Gracias al Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Dr.Balmis, que siempre me han prestado ayuda cuando la he necesitado; y han sido un modelo a seguir en cuanto a su modo de compaginar la labor asistencial con la actividad científica.

Gracias a mis amigos, el Dr. Schneller-Pavelescu, la Dra. Poveda y el Dr. Álvarez-Chinchilla, coautores del artículo, por prestarme su tiempo, sus ganas, sus ánimos, y su energía durante estos años; así como su colaboración en el desarrollo de las fases de reclutamiento, análisis de los datos y elaboración del artículo científico.

De forma muy especial, quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a mi Padre, D. José Luis González, y mi hermana, Dña. Laura González, por ser los pilares más importantes de mi vida, en los que me sostengo, me abrazo y me siento protegida. Su incondicional apoyo es lo que me mueve a ser mejor, en éste y todos los proyectos de mi vida.

De igual modo, quiero agradecer a Dña. Maria del Mar Ormeño, su cariño y confianza plena desde el primer día. Su seguridad con respecto a mis capacidades y potencial, me ha hecho llegar más lejos de lo que hubiera imaginado, y le estoy plenamente agradecida.

Y por último, quiero “desagradecer” a D. Miguel Bernal Olivares, su esfuerzo para que cada día sea extraordinario; repleto de planes irrechazables, entusiasmo, ilusión amor y alegría; que hacen la vida a su lado...maravillosa; y a la vez son el motivo por el cual casi no termino esta tesis.

