



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON  
HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Jesús Melchor Parral Pacheco

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21539

E-mail: jmpp110@hotmail.com

ASESOR DE TESIS

Dr. Aarón Vázquez Hernández

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21539

E-mail: aaron07\_mx@hotmail.com



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON  
HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

---

DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA

**ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTOR

**AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ**

ASESOR CLÍNICO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 24 de junio de 2020

**Dr. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-116

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **36018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 03 de junio de 2020**

**Dr. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO: APELLIDO MATERNO: NOMBRE: TELÉFONO: UNIVERSIDAD: FACULTAD O ESCUELA: ESPECIALIDAD: NO DE CUENTA: CORREO ELECTRÓNICO:	PARRAL PACHECO JESÚS MELCHOR 6181166716 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DERMATOLOGÍA 518211299 jmpp110@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI TELÉFONO: 56276900 EXT. 21539 E-MAIL: aaron07_mx@hotmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO:  NO DE PAGINAS: AÑO: NUMERO DE REGISTRO:	EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI 67 2020 R-2020-3601-116

## ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. MARCO TEÓRICO	8
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
6. HIPÓTESIS	22
7. OBJETIVOS	22
8. MATERIAL Y MÉTODOS	23
9. LOGÍSTICA	30
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
11. RESULTADOS	32
12. DISCUSIÓN	45
13. CONCLUSIONES	54
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
15. ANEXOS	65

## 1. RESUMEN

Eficacia y seguridad del uso de Adalimumab en pacientes con hidradenitis supurativa severa en el servicio de dermatología de centro médico nacional Siglo XXI.

**Introducción:** La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad de tipo inflamatorio, crónica y recidivante, caracterizada por la presencia de nódulos dolorosos, abscesos, exudado purulento maloliente y cicatrices defectuosas, con impacto negativo en la calidad de vida, causa de ausentismo laboral, estigma social y familiar. La presentación clínica severa (Estadio Hurley III) ha mostrado ser refractaria a múltiples esquemas de tratamientos incluyendo la cirugía.

El tratamiento con agentes biológicos anti TNF- $\alpha$  ha demostrado ser efectivo y con mínimos efectos adversos, especialmente con Adalimumab siendo este fármaco el único con la indicación para su uso en esta enfermedad. En nuestro país, no existen reportes nacionales del efecto de dicha terapia, por lo que conocer su eficacia a corto y mediano plazo podría contribuir para contar con un arsenal terapéutico que permita un control de la enfermedad y mejoría en su calidad de vida.

**Material y métodos:** Estudio retroproyectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. Se revisaron los expedientes y se entrevistaron directamente a los pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa pertenecientes al servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", UMAE, que recibieron o se encuentran recibiendo terapia biológica con Adalimumab en el período de tiempo comprendido de enero 2020 a Julio 2020, y se analizaron los resultados clínicos.

**Resultados.** Se estudiaron 6 pacientes con HS en tratamiento con Adalimumab, de los cuales, en igual proporción de género, con edad promedio de  $43 \pm 14.2$  años, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad y/o sobrepeso en el 100% y dislipidemia con 33%. Antes del tratamiento con Adalimumab los medicamentos más empleados fueron isotretinoína y antibióticos sistémicos en el 100% de los casos, quinolonas en 66.8% y clindamicina 50%. La respuesta clínica a tratamiento con Adalimumab se evaluó con la escala HISCAR  $\geq 50$  a las 12, 24 y 36 semanas y fue de 66%, 50% y 83.3% respectivamente y se consideró satisfactoria. Todos los pacientes emplearon antibióticos sistémicos durante la terapia con Adalimumab, en promedio de 4 (1-9) ciclos por paciente. El efecto adverso más común fue dolor en el sitio de aplicación del fármaco.

**Conclusiones.** La terapia biológica con Adalimumab es efectiva y segura en el manejo de hidradenitis supurativa severa, se observó respuesta clínica satisfactoria en las semanas 12, 24 y 36 y el principal efecto adverso fue dolor leve o malestar en el sitio de la inyección. Un paciente presentó infección de tejidos blandos por micobacterias atípicas lo cual se ha reportado como una complicación rara con el uso de anti TNF- $\alpha$ .



# **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

## **2. MARCO TEÓRICO.**

### **2.1 Introducción.**

La hidradenitis supurativa (HS), proviene del griego hidros = sudor y aden = glándulas. Es una afección inflamatoria crónica de la piel que también se conoce como acné inverso e históricamente, como enfermedad de Verneuil.<sup>1</sup>

Se ha definido como enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recurrente y debilitante, habitualmente se presenta tras la pubertad con lesiones profundas, inflamadas y dolorosas, afectando áreas corporales con presencia de glándulas apocrinas y unidades foliculosebáceas<sup>2</sup>.

### **2.2 Epidemiología.**

La prevalencia varía entre diferentes series, llegando a ser tan baja como 0.00033% y reportándose hasta 4%<sup>3</sup>. La prevalencia en Reino Unido de un estudio que utiliza el enlace de datos de investigación clínica nacional (CPRD), fue del 0.77 %<sup>4</sup>. En Estados Unidos se ha reportado una incidencia anual de 6 casos por 100 000 habitantes y prevalencias de 0.053% y 0.10%<sup>5</sup>.

Esta enfermedad suele iniciar en la 2ª o 3ª década de la vida, Un gran estudio basado en la población en los Estados Unidos encontró que la incidencia específica por edad fue en pacientes entre 18 y 29 años<sup>6</sup>.

Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar HS que los hombres. En una serie francesa de 618 pacientes consecutivos con HS, la proporción de sexo femenino fue de 3.6:1<sup>7</sup>. La raza o el origen étnico pueden influir en la susceptibilidad a HS. En los Estados Unidos, la prevalencia es desproporcionadamente alta entre los afroamericanos (296 por 100 000 habitantes)<sup>8</sup>.

### **2.3 Patogénesis.**

La patogénesis de HS no se entiende completamente, las primeras teorías implicaban a las glándulas apocrinas como principales contribuyentes, actualmente la mayoría de los autores apoyan las teorías centradas en los folículos para la patogénesis de la HS<sup>9</sup>. Se piensa que la oclusión folicular es el evento primario, ocasionada por hiperqueratosis infundibular e hiperplasia del epitelio del folículo, resultando en la acumulación de detritus celulares y llevando a la formación de quistes. Eventualmente existe dilatación y ruptura del folículo piloso con descarga del contenido rico en queratina y bacterias hacia la dermis, lo que condiciona una respuesta inmune masiva con inflamación y dolor<sup>10</sup>.

La respuesta inflamatoria en HS se ha descrito mejor en los últimos años, aunque hay muchos componentes que quedan por dilucidar. Se ha involucrado en la desregulación inmune principalmente a el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 y las vías IL-23/Th17 e IL-12 / Th1<sup>11</sup>.

#### **2.3.1 Papel del factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) en Hidradenitis supurativa.**

EL TNF- $\alpha$  es secretado por células inmunitarias innatas y adaptativas, es elevado en diversas enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis.

La concentración de TNF- $\alpha$  es significativamente mayor en el suero y la piel de los pacientes con HS en comparación con voluntarios sanos. La piel afectada en HS también tiene niveles significativamente altos de otras citocinas proinflamatorias como interleucina IL 1 $\beta$  y IL-10 en comparación con piel sana y placas de psoriasis. En otro estudio se describió de forma similar aumento en niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 e IL-10 en lesiones de piel de HS. Además, los niveles de TNF- $\alpha$  aumentan con la gravedad de HS<sup>12</sup>.

El papel de TNF- $\alpha$  en HS es multifactorial:

Primero, TNF- $\alpha$  aumenta la proporción de Th17 a células T reguladoras, lo que resulta en una mayor producción de citocinas proinflamatorias. La inhibición de TNF $\alpha$  en pacientes con HS disminuye esta proporción, reduce la polifuncionalidad de las células CD4 + y disminuye las células T productoras de IL-17, lo que finalmente reduce las células T CD4 + que expresan IL-22, IFN y IL-2.

En segundo lugar, el TNF- $\alpha$  actúa sobre los adipocitos y las células musculares para inducir defectos de señalización de insulina y suprime la secreción de adiponectina de los adipocitos. La adiponectina es una hormona antiinflamatoria que regula el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.

Tercero, se cree que la relación entre fumar y HS implica incremento de TNF- $\alpha$ . La nicotina aumenta la secreción de la glándula ecrina, y la excreción de nicotina en el sudor induce la liberación de TNF- $\alpha$  por los queratinocitos y las células Th17. La nicotina estimula directamente a los macrófagos para que produzcan IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  y aumenta la expresión de metaloproteasas de la matriz (MMP). La nicotina induce hiperplasia epitelial infundibular causando oclusión y ruptura.

Cuarto, se ha observado un aumento de la regulación de los receptores tipo Toll (TLR) y MMP en HS. Los TLR son importantes para generar respuestas inmunes innatas. TLR4 ayuda a activar la expresión génica que resulta en la producción de citocinas proinflamatorias que incluyen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, así como las citocinas antiinflamatorias como IL-10. MMP también activan efectores inflamatorios y conducen directamente a lesiones tisulares. MMP2 es activado por TNF- $\alpha$ , y MMP9 es inducido por TLRs, TNF- $\alpha$  e IL-17. Se han encontrado elevaciones de estas MMP en las lesiones de HS<sup>13</sup>.

### 2.3.2 Factores asociados:

La susceptibilidad genética, estrés mecánico en la piel, obesidad, tabaquismo, dieta y factores hormonales se mencionan repetidamente como factores que pueden estar asociados con el desarrollo o la exacerbación de la HS.

**Genética.** Se estima que aproximadamente el 40 % de los pacientes con HS tienen un familiar de primer grado afectado<sup>14</sup>. Los genes NCSTN, PSEN1 y PSENEN están involucrados en la producción de g-secretasa, que es esencial para la función normal del sistema inmunitario y la maduración de las células del folículo piloso. En familias con estas mutaciones, HS sigue un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, y los miembros afectados tienden a tener un fenotipo más severo<sup>15</sup>.

**Tensión mecánica.** El aumento de la tensión mecánica (presión, fricción, cizallamiento) en la piel intertriginosa y otras áreas (p. Ej., Cinturones, correas de sujetador y otros sitios de fricción de la ropa) probablemente contribuye al aumentar la posibilidad de oclusión folicular y ruptura folicular<sup>3</sup>.

**Obesidad.** El exceso de peso es más común en pacientes con HS que en la población general; sin embargo, la enfermedad no se limita a personas con sobrepeso u obesidad. En un estudio de casos y controles de 302 pacientes con HS y 906 controles, un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  estaba presente en el 21 % de los pacientes con HS versus solo el 9 % de los controles y un IMC entre 25 y 29 estaba presente en 22 por ciento de pacientes con HS versus 17 % controles<sup>16</sup>.

**Tabaquismo.** Existe una fuerte relación entre fumar y HS. La mayoría de los pacientes afectados son fumadores. Un estudio de cohorte retrospectivo estadounidense que incluyó aproximadamente cuatro millones de fumadores de tabaco y aproximadamente ocho millones de no fumadores encontró que la incidencia general de HS es más alta entre los fumadores de tabaco (0.2 versus 0.1%)<sup>17</sup>. En un estudio francés de casos y controles de 302 pacientes evaluados clínicamente con HS y 906 controles, el 76 % de los pacientes con HS versus el

25% de los controles eran fumadores actuales, no encontró una asociación dosis respuesta entre fumar y la gravedad de la enfermedad.<sup>16</sup> Sin embargo, otros estudios han encontrado una enfermedad más grave en los fumadores que en los no fumadores<sup>18</sup>.

**Hormonas.** Las observaciones de baja incidencia en niños prepúberes y la mejoría de la HS durante el tratamiento con agentes antiandrogénicos sugieren un impacto hormonal<sup>19</sup>. Además, algunas mujeres experimentan brotes perimenstruales, y en este subgrupo, se encontró una mejoría de la gravedad de la enfermedad durante el embarazo en una encuesta retrospectiva. Parece poco probable que la hiperandrogenemia contribuya a la HS, basada en una serie de 66 mujeres con HS que no encontraron evidencia de hiperandrogenismo bioquímico en comparación con los controles pareados por edad, peso e hirsutismo<sup>20</sup>.

**Bacterias.** El papel de las bacterias en la HS es controvertido. Los cultivos de lesiones tempranas de HS sin ruptura son generalmente estériles. Las lesiones y los nódulos antiguos y rotos pueden mostrar una amplia variedad de bacterias (p. Ej., Estafilococos, estreptococos, bacilos gramnegativos y bacterias anaerobias). Los estafilococos coagulasa negativos están frecuentemente presentes. Los cultivos positivos pueden representar contaminantes de la flora cutánea normal o infección secundaria<sup>21</sup>. Una teoría sugiere que las bacterias pueden contribuir al HS al promover una respuesta inflamatoria, y se ha propuesto el papel de una biopelícula bacteriana en la persistencia del proceso inflamatorio del HS<sup>22</sup>.

**Medicamentos.** En apoyo de una contribución de los andrógenos a la HS, hay informes de pacientes femeninas en las que el tratamiento con anticonceptivos orales que contienen progestinas androgénicas, acetato de medroxiprogesterona intramuscular o levonorgestrel en un dispositivo intrauterino puede precipitar o empeorar la HS<sup>23</sup>. La terapia con litio se ha relacionado con HS en un pequeño número de pacientes<sup>24</sup>.

## **2.4 Manifestaciones clínicas.**

Los sitios principales de afección son áreas de piel intertriginosas de la región axilar, ingle, perianal, perineal e inframamaria, aunque puede presentarse en cualquier área de la piel que contenga unidades folículo sebáceas. Esta distribución varía de acuerdo al sexo, siendo en las mujeres más frecuente en topografía inframamaria, axilar e inguinal; y en hombres la región glútea, perianal y localizaciones atípicas como la nuca y la retroauricular.

Las manifestaciones clínicas varían, desde nódulos inflamatorios recurrentes y abscesos hasta fistulas con drenaje a la piel (tractos sinusales) y formación de cicatrices retráctiles que pueden llegar a limitar la movilidad.

El dolor asociado, el mal olor, el drenaje y la desfiguración que acompañan a HS contribuyen a un profundo impacto psicosocial de la enfermedad en muchos pacientes<sup>25</sup>.

## **2.5 Estadificación clínica.**

Existen diversos modelos de clasificación y estadificación de la HS, incluyendo modelos cualitativos como la escala de Hurley, y cuantitativos como puntuación Sartorius, evaluación médica global de hidradenitis supurativa (HS-PGA), respuesta clínica en hidradenitis Supurativa (HiSCR) y sistema internacional de puntuación de gravedad de hidradenitis supurativa (IHS4).

La escala de Hurley se divide en 3 niveles de gravedad de la enfermedad y es útil para determinar la severidad de la enfermedad, sin embargo, no es cuantitativa, por lo que no es útil en la monitorización de la eficacia del tratamiento.

El HiSCR se define como una reducción de más del 50% en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos, sin aumento de abscesos o fistulas en comparación con la basal).

IHS4 es un sistema de puntuación clínico válido para la evaluación dinámica de la gravedad de HS. Determinar IHS4 requiere contar nódulos, abscesos y drenaje de

las fístulas/tractos sinusales, lo cual es sencillo de aplicar tanto en la investigación y práctica clínica, así como fácil de usar en conjunto con el HiSCR.

Puntuaciones de escala visual analógica del dolor y el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) son complementos valiosos y fáciles de realizar en entornos clínicos<sup>26</sup>.

## **2.6 Diagnóstico.**

El diagnóstico es clínico se realiza a partir de la historia clínica y examen físico. Las tres características clínicas que respaldan el diagnóstico son: lesiones típicas, topografía habitual y evolución crónica con múltiples recaídas<sup>26</sup>.

Los criterios diagnósticos según la guía europea para el tratamiento de hidradenitis supurativa son:

El criterio primario es la presencia de lesiones supurativas, dolorosas, recurrentes en más de 2 ocasiones en un periodo de 6 meses. El secundario es la presencia de antecedentes familiares<sup>27</sup>.

No se realizan biopsias de manera rutinaria como parte del abordaje diagnóstico. Sin embargo, en los casos en que el diagnóstico es incierto, una biopsia puede ser útil para excluir otros trastornos, p. Ej. carcinoma de células escamosas.

Las imágenes radiológicas no son necesarias para el diagnóstico de HS. Sin embargo, la ultrasonografía es útil para la evaluación de la afección subcutánea y respuesta a tratamiento<sup>26</sup>.

## **2.7 Trastornos y síndromes asociados.**

Pacientes con HS pueden tener mayor incidencia y riesgo de ciertas enfermedades, como el síndrome metabólico y comorbilidades relacionadas como diabetes, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión<sup>28</sup>. En una cohorte danesa se encontró que los pacientes con HS presentaron un incremento del riesgo de 35% de infarto agudo al miocardio, 33% de eventos

isquémicos cerebrales, 95% de muerte por enfermedad cardiovascular, 53% de eventos adversos cardiovasculares mayores y 35% de mortalidad por cualquier causa. Al compararlos con pacientes con psoriasis severa, los pacientes con HS mostraron un mayor riesgo de muerte relacionada a enfermedad cardiovascular<sup>29</sup>.

Múltiples estudios sugieren una asociación entre la HS y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), particularmente la enfermedad de Crohn. Una revisión sistemática y un metanálisis que evaluaron la relación entre HS y EII encontraron mayores probabilidades de enfermedad de Crohn (OR 2.12, IC 95% 1.46-3.08) y colitis ulcerosa (OR 1.51, IC 95% 1.25-1.82)<sup>30</sup>. Además, un estudio de cohorte basado en la población de los Estados Unidos de 679 pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa encontró que estos pacientes tienen más probabilidad de desarrollar HS que la población general (tasa de incidencia de 8.9, IC del 95%: 3.6-17.5)<sup>31</sup>.

El acné vulgar es una condición común que ocurre con mayor frecuencia en HS, puede ser particularmente grave y difícil de tratar, la afección grave se relaciona con mayor severidad de la enfermedad y el número de áreas afectadas<sup>32</sup>.

HS es un componente de la tétrada de oclusión folicular. La tétrada de oclusión folicular consta de: HS, acné conglobata, celulitis disecante de la piel cabelluda y quiste pilonidal. Se considera que estas cuatro condiciones comparten la oclusión folicular como un evento patogénico clave y pueden aparecer conjuntamente entre sí<sup>33</sup>.

La HS también está asociada con varios síndromes inflamatorios como: PASH (pioderma gangrenoso, acné e HS), PAPASH (artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso e HS), PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e HS),



PASS (pioderma gangrenoso, acné conglobata, HS y espondiloartritis axial), SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis)<sup>34</sup>.

La HS tiene una repercusión importante en el aspecto psicosocial, la depresión ocurre entre el 21 y 42.9% y estigmatización con aislamiento social dependiendo el estadio clínico de la enfermedad. Además, presentan dolor intenso constante, incapacidad laboral con baja productividad y mala calidad de vida en comparación a otros padecimientos de origen inflamatorio como psoriasis moderada a severa<sup>35</sup>.

## **2.8 Tratamiento.**

Hasta la fecha no existe un tratamiento eficaz, siendo el objetivo general prevenir la aparición de nuevas lesiones primarias y la resolución o regresión de las lesiones secundarias (cicatrices y trayectos fibrosos), adicionalmente controlar el dolor y disminuir el exudado, que son factores que influyen principalmente en la calidad de vida del paciente. El tratamiento varía de acuerdo a la severidad de la enfermedad<sup>36</sup>.

El manejo tópico, incluye principalmente antibióticos como la clindamicina al 1%. Además de otros medicamentos como el resorcinol, el cual es un agente queratolítico y antiinflamatorio<sup>37</sup>. Analgesia a base de antiinflamatorios no esteroideos y en algunos casos opioides. Los esteroides intralesionales están indicados en lesiones inflamatorias escasas o aisladas permitiendo reducir los síntomas<sup>36</sup>.

Dentro del grupo de antibióticos sistémicos, están indicados durante varios meses, tetraciclinas y combinaciones de clindamicina y rifampicina principalmente. Otros fármacos empleados son moxifloxacino, metronidazol y dapsona este último con efecto inmunomodulador y antibacteriano<sup>36</sup>.

Los retinoides sistémicos, empleados son acitretina, isotretinoína y alitretinoína, en México únicamente está disponible la isotretinoína y su beneficio es cuestionable para HS<sup>36</sup>.

También se ha utilizado terapia hormonal con antiandrógenos y estrógenos como el acetato de ciproterona con etinilestradiol el cual ha demostrado mejoría en pacientes con datos de hiperandrogenismo<sup>36</sup>. Pequeñas series de casos han sugerido beneficios de finasterida<sup>38</sup>.

Corticoesteroides sistémicos y ciclosporina se han utilizado en ocasiones como tratamiento antiinflamatorio, sin embargo, la evidencia es limitada, además, debido a que pueden inducir efectos adversos graves, rara vez se utilizan para la terapia a largo plazo.

Otra opción terapéutica es la cirugía, la incisión y el drenaje, son quizá los procedimientos más empleados en nódulos individuales y tractos sinusales en cualquier etapa de la enfermedad. En lesiones recurrentes y muy dolorosas la técnica indicada es destechamiento y marsupialización. La escisión amplia con reconstrucción se reserva para la enfermedad refractaria<sup>26</sup>.

Otras opciones, más recientes en casos severos y refractarios, son fármacos anti TNF- $\alpha$ , como Adalimumab, Etarnecept e Infliximab.

### **2.8.1 Adalimumab.**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano. Corresponde a inmunoglobulina IgG1, con regiones variables de cadenas pesada y ligeras que presentan especificidad para el TNF- $\alpha$  humano. Adalimumab se une con alta afinidad y especificidad a TNF- $\alpha$  soluble y unido a membranas bloqueando su efecto biológico.

Es el único anti TNF- $\alpha$  aprobado por la FDA en el año 2015, el cual, se basó en resultados de estudios clínicos aleatorizados Fase 3, el PIONEER 1 y PIONEER 2,

la variable principal en ambos estudios fue la proporción de pacientes que lograron respuesta clínica de acuerdo con la medida de Respuesta Clínica en Hidradenitis Supurativa (HiSCR) en la semana 12. HiSCR se define como una reducción del 50% o más en el recuento de abscesos total y nódulos inflamatorios desde el inicio, sin aumento en el número de abscesos o fístulas; donde se demostró una mejoría del 42% contra 26% y 59% contra 28%, respectivamente, al compararlos con el grupo placebo<sup>39</sup>.

La evaluación pretratamiento incluye:

- Exclusión de infección aguda.
- Exclusión de la tuberculosis de acuerdo con las directrices nacionales vigentes para el uso de inhibidores del TNF-  $\alpha$ .
- La infección por VIH o la hepatitis viral deben excluirse con antecedentes apropiados del paciente, evidencia clínica y/o de laboratorio.
- Excluir el embarazo en mujeres en edad fértil y asegurar la anticoncepción.
- Informar a los pacientes de que el curso de las infecciones podría ser más grave o atípico durante el tratamiento y que tienen que visitar a un médico en casos inciertos<sup>40</sup>.

Las contraindicaciones absolutas son:

- Insuficiencia cardíaca NYHA clase III – IV.
- Tuberculosis preexistente u otras infecciones graves.
- Embarazo y lactancia.

Algunas contraindicaciones relativas importantes son:

- Enfermedad hepática grave.
- Procesos de desmielinización.
- Neoplasias malignas (excepto: carcinoma basocelular) y trastornos linfoproliferativos, así como antecedentes de neoplasia maligna.

- Vacunación con vacunas virus vivos<sup>40</sup>.

El régimen de dosificación estándar de Adalimumab es de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4. Esta dosis es mayor en comparación con la dosificación para otras indicaciones como la enfermedad de Crohn y la psoriasis<sup>39</sup>.

A pesar de ofrecer una mejoría clínica, existen limitaciones con respecto al uso de Adalimumab para tratar HS. HiSCR sólo se logra en aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se administró Adalimumab semanalmente, mucho menos que la magnitud de la mejoría en pacientes que sufren de otras enfermedades dermatológicas<sup>39</sup>.

Los efectos secundarios experimentados con Adalimumab son generalmente manejables. Un pequeño estudio mostró un aumento casi estadísticamente significativo ( $p < 0.06$ ) en los acontecimientos adversos, incluyendo un aumento de diez veces en las infecciones leves en el grupo de Adalimumab en comparación con placebo<sup>39</sup>.

También se han notificado cefalea y erupciones psoriasiformes. No se ha demostrado ningún reporte de infección oportunista (excluyendo la candidiasis oral), cáncer o tuberculosis (TB)<sup>39</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en Grecia, se observó que los pacientes con HS tratados con Adalimumab presentaban un menor número de exacerbaciones y, por lo tanto, un ahorro en el gasto por paciente por visita médica de 178.92 euros, y una disminución del costo anual en pacientes Hurley III de 8309.6 a 3 264.2 euros, al compararlo con pacientes con HS recibiendo otras terapias<sup>41</sup>.

### 3. JUSTIFICACIÓN.

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria, crónica, recidivante con importante afección en la calidad de vida. El tratamiento con fármacos convencionales en el estadio Hurley III es frustrante e insatisfactorio. Adalimumab es un agente biológico anti-TNF $\alpha$  que ha mostrado eficacia y seguridad en padecimientos inflamatorios como la artritis reumatoide en donde esta citocina juega un rol en su patogénesis. Existen reportes en la literatura médica de la eficacia de Adalimumab en la HS. En el servicio de Dermatología se proporciona atención medica de tercer nivel de atención siendo frecuente recibir casos de HS severa lo que hace necesario contar con nuevos medicamentos que permitan mejorar la calidad de vida y reintegrar al paciente a sus actividades laborales y sociales. El objetivo principal del tratamiento con Adalimumab, es mantener al paciente libre de síntomas, mejorar o restablecer la calidad de vida, evitar la hospitalización y promover la cicatrización con el menor número de efectos adversos. La experiencia obtenida con la terapia biológica ha mostrado ser segura y de baja incidencia de complicaciones a corto y largo plazo en múltiples enfermedades de origen inflamatorio como psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La hidradenitis supurativa es una enfermedad de tipo inflamatorio crónico y recidivante, caracterizado por la presencia de nódulos dolorosos, abscesos, exudado purulento maloliente y cicatrices defectuosas, con impacto negativo en la calidad de vida, causa de ausentismo laboral, estigma social y familiar. La presentación clínica severa (Estadio Hurley III) ha mostrado ser refractaria a múltiples esquemas de tratamientos incluyendo la cirugía.

El tratamiento con agentes biológicos anti TNF- $\alpha$  ha demostrado ser efectivo y con mínimos efectos adversos, para la hidradenitis supurativa, especialmente con Adalimumab siendo este fármaco el único con la indicación para su uso en esta enfermedad. En nuestro país, no existen reportes nacionales del efecto de dicha terapia, por lo que consideramos que conocer su eficacia a corto y mediano plazo podría contribuir para contar con un arsenal terapéutico que permita un control de la enfermedad y mejoría en su calidad de vida.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿El tratamiento con Adalimumab en la hidradenitis supurativa severa es seguro y efectivo?

## **6. HIPÓTESIS**

### **6. 1 Hipótesis nula.**

La terapia biológica con Adalimumab es segura y efectiva para obtener respuesta clínica HiSCR  $\geq 50\%$  en pacientes con hidradenitis supurativa severa.

### **6.2 Hipótesis alterna.**

La terapia biológica con Adalimumab no es segura y efectiva como parte del tratamiento para obtener respuesta clínica HiSCR  $\geq 50\%$  en pacientes con hidradenitis supurativa severa.

## **7. OBJETIVOS.**

### **7. 1 Objetivo General.**

- Determinar la eficacia y seguridad de Adalimumab en el tratamiento de hidradenitis supurativa severa.

### **7.2 Objetivos Específicos.**

- Determinar la respuesta clínica, medida por la escala HiSCR  $\geq 50\%$  a las 12, 24 y 36 semanas de tratamiento con Adalimumab.
- Determinar la calidad de vida, medida por Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) a las 12, 24 y 36 semanas de tratamiento con Adalimumab.
- Cuantificar el dolor mediante la escala visual análoga (EVA) a las 12, 24 y 36 semanas de tratamiento con Adalimumab.
- Describir los efectos adversos de Adalimumab durante el periodo comprendido desde el inicio hasta el final del estudio.
- Describir la presencia de infecciones y otras complicaciones con el uso de Adalimumab.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **8.1 Diseño del estudio.**

Estudio retroproyectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

### **8.2 Ubicación espacio temporal.**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", en el período de tiempo comprendido de enero 2020 a Julio 2020.

### **8.3 Estrategia de trabajo.**

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa (HS) pertenecientes al servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", UMAE, que recibieron terapia biológica con Adalimumab, a todos los pacientes se les realizó exploración física completa con especial énfasis en clinimetría para HS, revisión de estudios de laboratorio e investigación de posibles efectos adversos. Finalmente se analizaron los resultados clínicos.

### **8.4 Marco muestra.**

#### **8.4.1 Universo de trabajo.**

Pacientes del Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", UMAE.



#### **8.4.2 Población elegible.**

Pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa que se encuentran recibiendo o sean candidatos a tratamiento con Adalimumab en el periodo de estudio comprendido.

#### **8.4.3 Criterios de selección.**

##### **8.4.3.1 Criterios de inclusión.**

- Pacientes que deseen participar en el protocolo de estudio.
- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Expedientes clínicos completos.
- Pacientes derechohabientes IMSS.
- Pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa en tratamiento o candidatos para inicio de tratamiento con Adalimumab.

##### **8.4.3.2 Criterios de no inclusión.**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no deseen participar en el protocolo de estudio.

##### **8.4.3.3 Criterios de exclusión.**

- Pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con terapia biológica diferente a adalimumab.
- Pacientes con información incompleta en expediente clínico.

### **8.5 Tamaño de la muestra.**

Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de hidradenitis supurativa severa que deseen participar en el estudio y cuenten con estudios de escrutinio necesarios para recibir tratamiento con Adalimumab.

### **8. 6 Definición de variables.**

Variables dependientes.

- Hidradenitis supurativa severa. Se midió la respuesta clínica con el uso de Adalimumab, semana 0, 12, 24 y 36 mediante el índice de respuesta clínica de hidradenitis supurativa (HiSCR  $\geq$  50) (reducción  $\geq$  50 por ciento en el recuento total de nódulos y abscesos inflamatorios sin aumento en el recuento de abscesos o de fistulas).
- Calidad de vida de pacientes con hidradenitis supurativa con el uso de Adalimumab: semana 0, 12, 24 y 36 medido con escala en calidad de vida dermatológica (DLQI).
- Cuantificación de dolor en pacientes con hidradenitis supurativa con el uso de Adalimumab: semana 0, 12, 24 y 36 medido con escala visual análoga de dolor (EVA).

Variables independientes:

- Terapia biológica: Tratamiento con Adalimumab, anticuerpo monoclonal 100% humanizado capaz de inducir mejoría mayor al 50% a la semana 12 y mantenerla hasta por 96 semanas con aplicación del siguiente esquema: inicio semana cero 160 mg sc; semana 2 80 mg sc; posteriormente cada semana 40 mg sc. \* sc: vía subcutánea.
- Edad:
- Definición conceptual: número de años cumplidos en un sujeto.

- Definición operacional: se considerarán años cumplidos los transcurridos y once meses después del último año cumplido.
- Género:
- Definición conceptual: expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.
- Definición operacional: sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los pacientes.
- Peso:
 

Definición conceptual. Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo

Definición operacional. Cuantificación en kilogramos medida en la báscula mecánica calibrada disponible en el consultorio durante las evaluaciones en consulta.
- Talla:
 

Definición conceptual. Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza.

Definición operacional. Altura medida con el mismo estadímetro integrado en la báscula mecánica, durante la consulta.
- Índice de masa corporal:
 

Definición conceptual. Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.

Definición operacional. Relación del peso en kg con la talla en metros elevada al cuadrado, el cual se determinará durante la consulta.
- Fecha de diagnóstico de hidradenitis supurativa:
 

Definición conceptual: Fecha en dd/m/año en que el paciente fue diagnosticado por primera vez.

Definición operacional: Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta.
- Fecha de inicio de tratamiento con Adalimumab:

Definición conceptual: Fecha en dd/m/año en que el paciente inicio tratamiento con Adalimumab.

Definición operacional: Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta.

- Tratamiento previo:

Definición conceptual: Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de enfermedades o síntomas.

Definición operacional: Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta.

- Comorbilidades:

Definición conceptual: La presencia de uno o mas trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.

Definición operacional: Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta.

- Evento adverso:

Definición conceptual: cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.

Definición operacional: Obtenido mediante anamnesis, exploración física, expediente clínico y resultados de estudios de laboratorio y gabinete.

- Complicaciones infecciosas:

Definición conceptual: Eventos que se presentan fuera del curso ideal de la evolución clínica de la enfermedad asociadas al uso de Adalimumab de etiología infecciosa.

Definición operacional: Infección de vías respiratorias, urinarias, piel y tejidos blandos.

- Complicaciones no infecciosas:

Definición conceptual: eventos que se presentan fuera del curso ideal de la evolución clínica de la enfermedad en relación al uso de Adalimumab cuya etiología no es infecciosa.

Definición operacional: reacción alérgica

- Clasificación de Hurley:

Definición conceptual: la escala de Hurley se divide en 3 niveles de severidad de la enfermedad: Hurley I. Presencia de 1 o más lesiones inflamatorias transitorias como abscesos, sin formación de cicatrices o tractos fistulosos. Hurley II. Presencia de uno o más abscesos con escasa formación de túneles y cicatrices separadas por piel normal y recurrentes. Hurley III. Presencia de múltiples lesiones inflamatorias que coalescen formando túneles, cicatrices e inflamación de forma continua.

- Respuesta clínica de hidradenitis supurativa (HiSCR):

Definición conceptual: Se define como una reducción de más del 50% en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos, sin aumento de abscesos o fístulas en comparación con la basal).

- Sistema internacional de puntuación de la gravedad de hidradenitis supurativa (IHS4):

Definición conceptual: Sistema de puntuación clínico válido para la evaluación dinámica de la gravedad de HS, requiere contar nódulos, abscesos y drenaje de las fístulas/tractos sinusales.

- Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI):

Definición conceptual: Cuestionario autoevaluable que se emplea para medir la calidad de vida relacionada con la salud en adultos que viven con una dermatosis.

### **8.7. Métodos de recolección de datos.**

En una hoja de recolección de datos (Anexo 1), se recabó la siguiente información: datos demográficos, antecedentes personales patológicos y no patológicos, síntomas clínicos, respuesta clínica a través de las escalas Hurley, IHS4, DLQI, HiSCR y EVA, efectos adversos y complicaciones relacionadas con el tratamiento en las semanas 0, 12, 24 y 36. El paciente podrá acudir en cualquier momento en caso necesario. Lo anterior lo llevaron a cabo los investigadores del estudio de manera individual durante la consulta médica y la información además fue registrada en el expediente clínico.

### **8.8 Técnica y procedimiento.**

- Identificar pacientes con diagnóstico hidradenitis supurativa severa que tienen como tratamiento médico farmacológico de dicho padecimiento terapia biológica a base de Adalimumab o sean elegibles para inicio de tratamiento y posterior evolución durante el periodo de estudio.
- Revisión de expedientes.
- Entrevista en la consulta externa.
- Integración de datos.
- Análisis estadísticos.
- Análisis y redacción de resultados.

### **8.9 Análisis de datos.**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión (frecuencia, promedio, porcentajes).

## **9. LOGÍSTICA.**

### **9.1 Recursos Humanos.**

- Médico de base adscrito y médico residente del servicio de dermatología.

### **9.2 Recursos Materiales.**

- Expediente clínico.
- Hoja de recolección de datos.
- Programa de análisis estadístico SPSS.
- Computadora personal.
- Material de oficina.

### **9.3 Recursos físicos.**

- Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínico.

### **9.4 Recursos Financieros.**

El material de papelería y equipo de cómputo fueron financiados por los investigadores responsables, el estudio se realizó dentro de las instalaciones del servicio de dermatología del hospital de especialidades. Los pacientes fueron exclusivamente derechohabientes y cuentan con expediente clínico completo de acuerdo a la norma del hospital. Los estudios de laboratorio e imagen, así como el fármaco llamado Adalimumab, son recursos que dispone la institución y para su uso se solicitó su autorización a la jefatura de servicio y división de medicina. No existe conflicto de interés, así como relación con algún medio externo para la realización del presente estudio.

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

### 10.1 ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud en su artículo 17, y así como a la Declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos. Se respetará la confidencialidad de la información obtenida, de acuerdo al Artículo 13 de la Ley General de Salud. Se solicitará la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 2).

#### **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:**

La presente investigación puede ampliar el conocimiento de la eficacia y seguridad del tratamiento con Adalimumab, así como los efectos adversos y complicaciones secundarias al mismo en población mexicana.

**Confidencialidad:** En cuanto al paciente, se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.

**Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** un médico diferente al médico tratante solicitará al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión del expediente clínico. La solicitud se realizará cuando acuda a consulta.



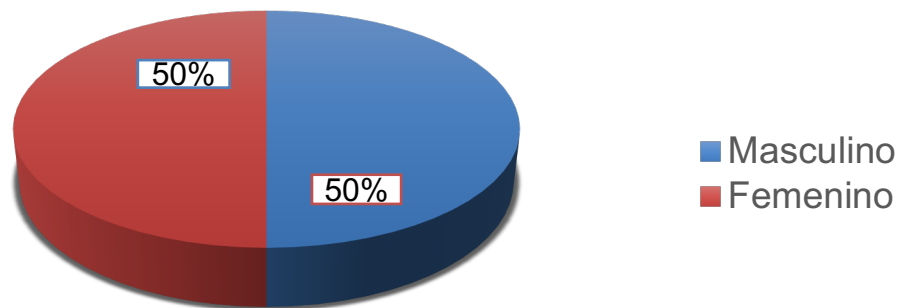
## 11. RESULTADOS.

### 11.1 Variables demográficas y antecedentes.

Se incluyeron seis pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa (HSS), Hurley III, en tratamiento con Adalimumab, durante el periodo comprendido de noviembre de 2017 a junio de 2020.

La frecuencia por género fue similar (Gráfica 1).

**Gráfica 1.** Frecuencia de género en pacientes con HSS.



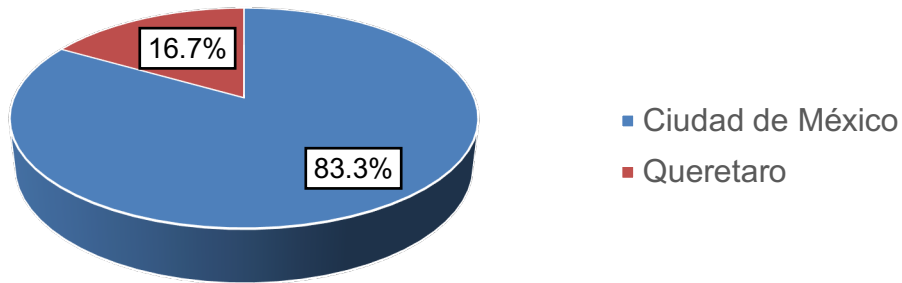
La edad de los pacientes fue de  $43 \pm 14.26$  años, los pacientes iniciaron HS a la edad de  $36.17 \pm 15.21$  años, el inicio de las manifestaciones clínicas fue de  $4 \pm 2.68$  años y los pacientes fueron valorados por 2 (1 a 5) dermatólogos antes de conocer su diagnóstico definitivo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Edad, edad al momento del diagnóstico, años de retraso diagnóstico y número de dermatólogos consultados antes del diagnóstico de HS.

Variable	Media $\pm$ Desviación estándar (años)
Edad	$43 \pm 14.26$
Edad de diagnóstico	$36.17 \pm 15.21$
Retraso diagnóstico	$4 \pm 2.68$
Dermatólogos consultados	2 (1 - 5)

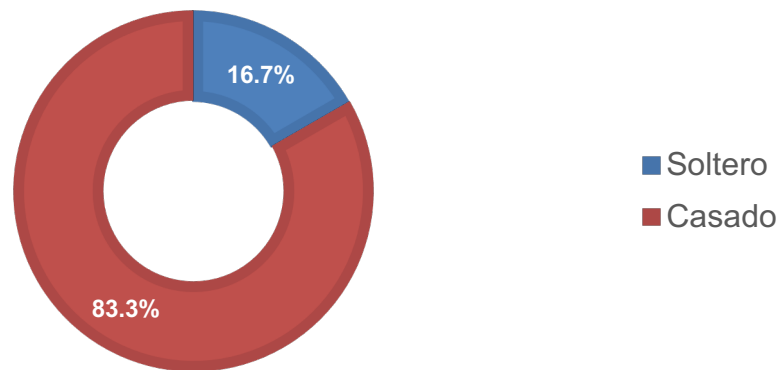
El 83.3% (n=5) fue originario y residente de la ciudad de México, y un caso de la ciudad de Querétaro (Gráfica 2).

**Gráfica 2.** Origen y Residencia.



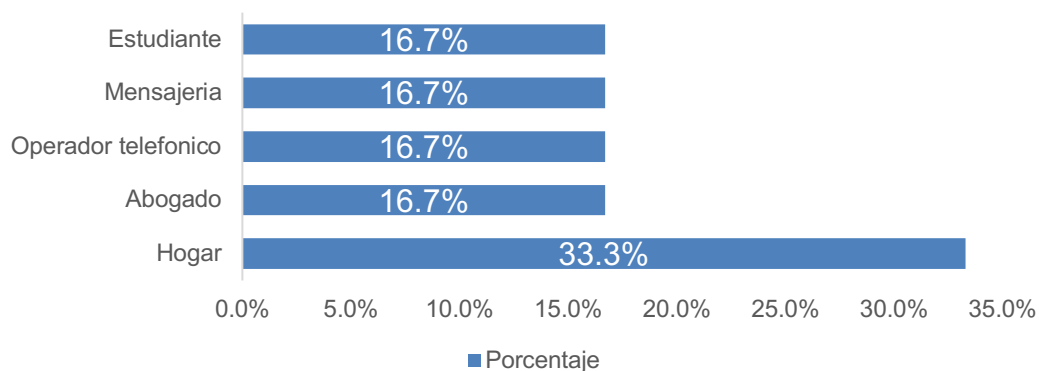
El estado civil, correspondió a 83.3% (n=5) casado, y un caso a soltero (Gráfica 3).

**Gráfica 3.** Estado Civil.



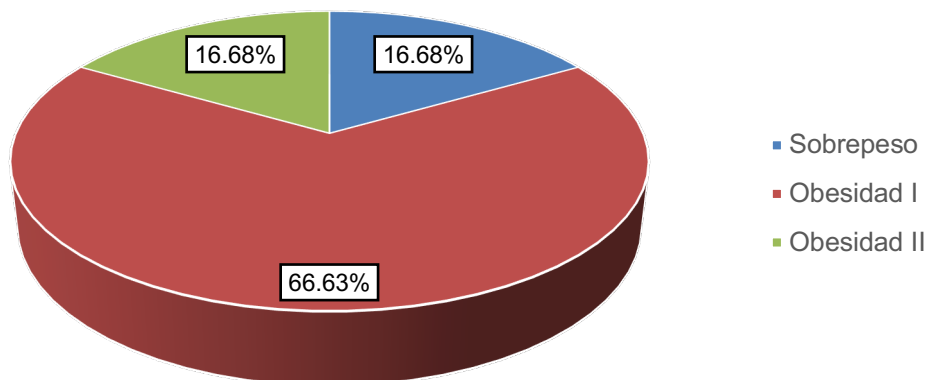
La ocupación más frecuente fue labores del hogar con dos casos (33.3%), y el resto de los pacientes fueron: abogado, operador telefónico, empleado de mensajería y estudiante (Gráfica 4).

**Gráfica 4.** Ocupación.



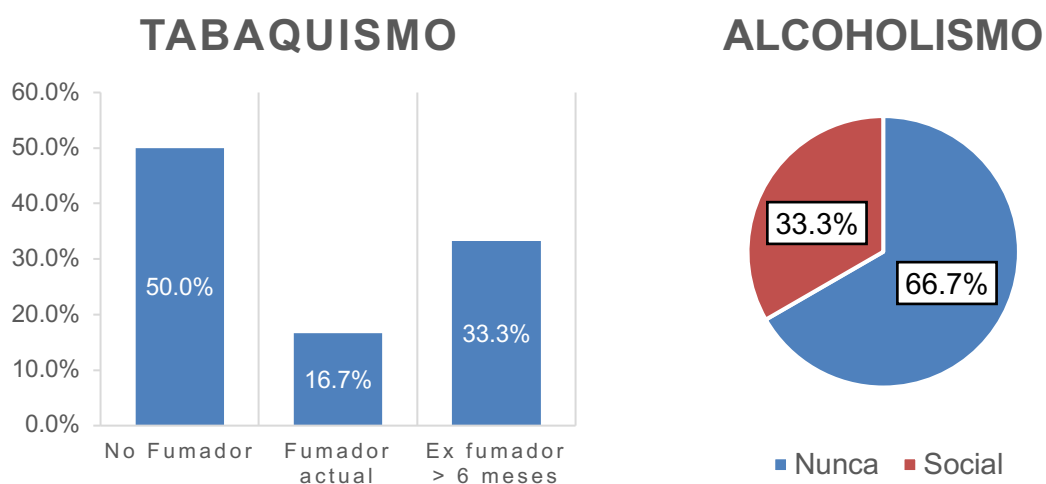
Todos los pacientes presentaron sobre peso y/o algún grado de obesidad, con peso promedio de  $93.17 \pm 5.03$  Kg e índice de masa corporal (IMC) de  $33.64 \pm 4.71$  Kg/m<sup>2</sup> (Gráfica 5).

**Gráfica 5.** Frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con HS.



Solo un paciente refirió ser fumador activo, dos pacientes fueron exfumadores (hace > 6 meses) y tres pacientes lo negaron. En cuanto a consumo de bebidas alcohólicas, el 33.3% (n=2) lo práctica de forma social y el resto de los pacientes lo negaron (Gráfica 6).

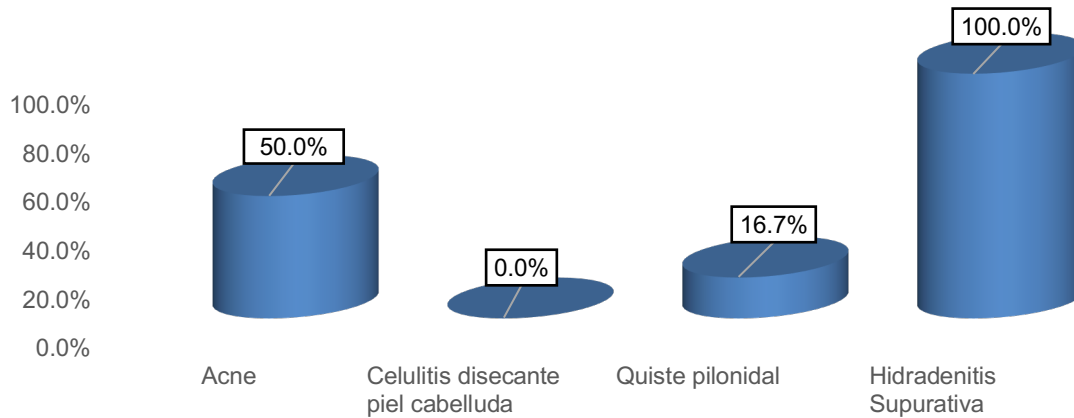
**Gráfica 6.** Frecuencia de tabaquismo y alcoholismo en HS.



## 11.2 Asociaciones.

Respecto a antecedentes de componentes de tetrada de oclusión folicular, el 50% (n=3) presentó acné, 16.7% (n=1) quiste pilonidal, y ningún paciente presentó celulitis disecante de la piel cabelluda (Gráfica 7).

**Gráfica 7.** Tetrada de oclusión Folicular.

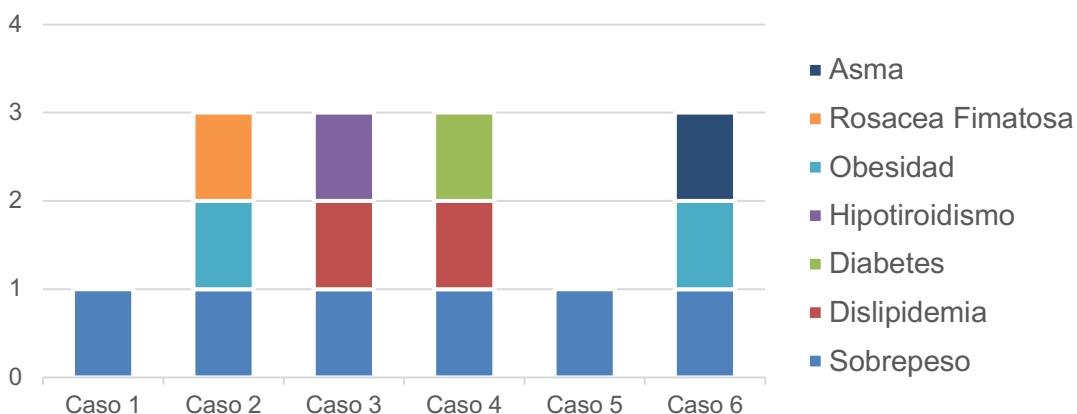


Otro dato relevante dentro de los trastornos que afectan el folículo piloso, fue la foliculitis de la nuca, que se presentó en el 83.3%.

Ningún paciente presentó o refirió antecedente de historia familiar de hidradenitis supurativa.

La comorbilidad más frecuente, como se menciono previamente fue sobrepeso y/o obesidad en el 100%, dislipidemia en dos casos (33%), e hipotiroidismo, diabetes mellitus, asma bronquial y rosácea fimatosa, en menor proporción (Gráfica 8).

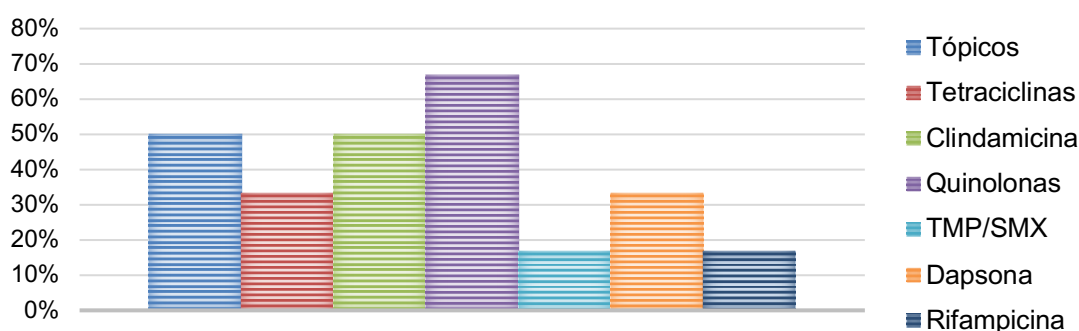
**Gráfica 8.** Comorbilidad por paciente con HS.



### 11.3 Tratamiento previo a Adalimumab.

Previo al inicio de agente biológico, todos los pacientes realizaron cuidados generales de la piel; aseo con agua y jabón, antisépticos y apósitos o vendajes. El 50% emplearon antibióticos tópicos de los cuales no se especificó nombre y dosis, todos los pacientes recibieron antibióticos sistémicos, los más empleados fueron las quinolonas y clindamicina, 66.8% y 50% respectivamente (Gráfica 9).

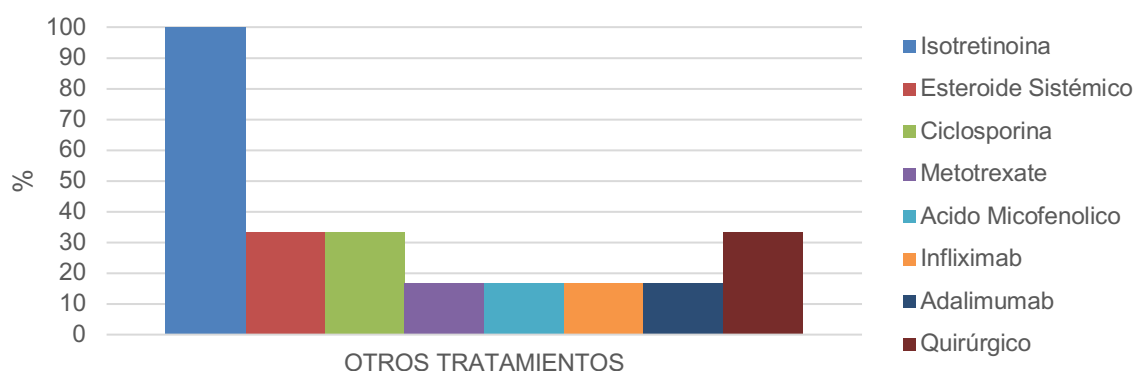
**Gráfica 9.** Antibióticos empleados antes del inicio de Adalimumab.



Otros tratamientos antes del inicio de Adalimumab fueron; isotretinoína en todos los pacientes, esteroides sistémicos y ciclosporina en dos pacientes (33%), metotrexate y ácido micofenólico en un caso cada uno.

En dos pacientes fueron empleados agentes biológicos, un caso recibió Infliximab y otro caso Adalimumab, este último por supuesta enfermedad de Crohn, el cual suspendieron 29 meses antes del estudio. Dos pacientes requirieron resección quirúrgica amplia (Gráfica 10).

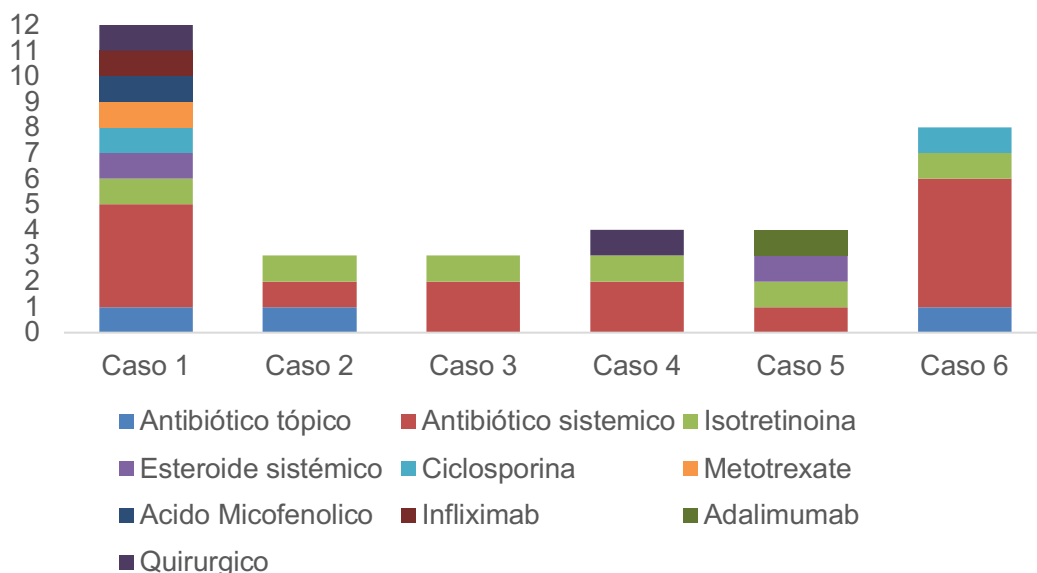
**Gráfica 10.** Tratamientos previos a la terapia con Adalimumab.



Dentro de los tratamientos previos, analizados por caso, se encontró predominio de isotretinoína y antibióticos sistémicos. (Gráfica 11).

Un caso requirió hasta 9 tratamientos antes del estudio y el resto de los pacientes emplearon entre 2 y 4 tratamientos (media de 3).

**Gráfica 11.** Tratamientos sistémicos por paciente para HS.

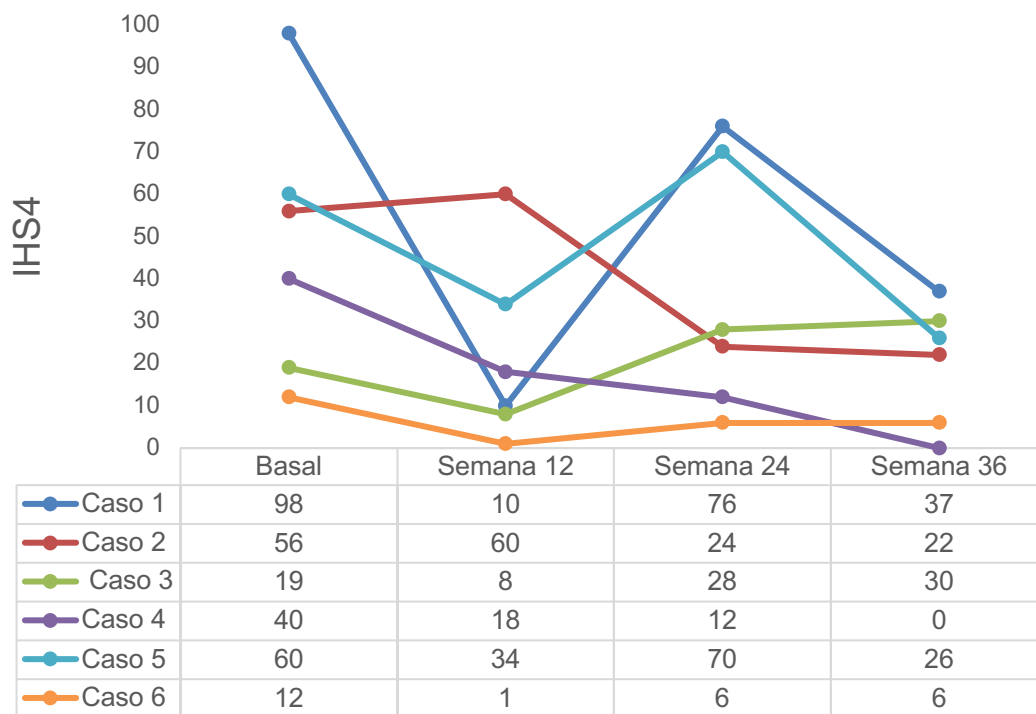


#### 11.4 Eficacia de Adalimumab.

Se realizó la evaluación de la evolución en cada paciente mediante el sistema internacional de puntuación de la gravedad de hidradenitis supurativa (IHS4), índice de calidad de vida dermatológica (DLQI), y escala visual análoga de dolor (EVA) antes del tratamiento con Adalimumab (basal) y a las semanas 12, 24 y 36 (Gráficas 11, 12, 13).

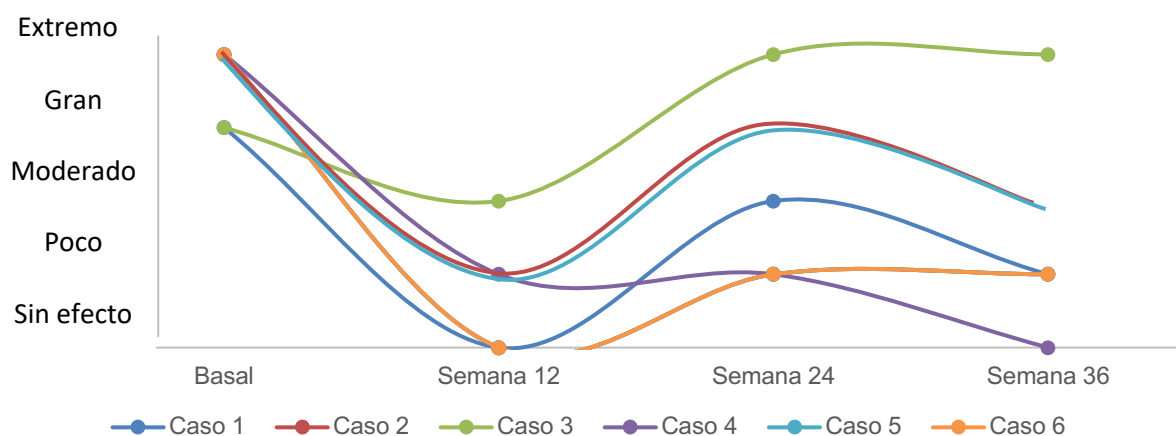
El sistema de puntaje IHS4 en general desde el inicio del tratamiento se observó mejoría clínica y esta tendencia continuó a pesar de altibajos o recaídas. A excepción del caso tres, en quien a pesar de una mejoría inicial significativa, de manera gradual presentó agravamiento, incluso mayor a su estado basal (Gráfica 11).

**Gráfica 11.** Respuesta IHS4 basal y semanas 12, 24 y 36.



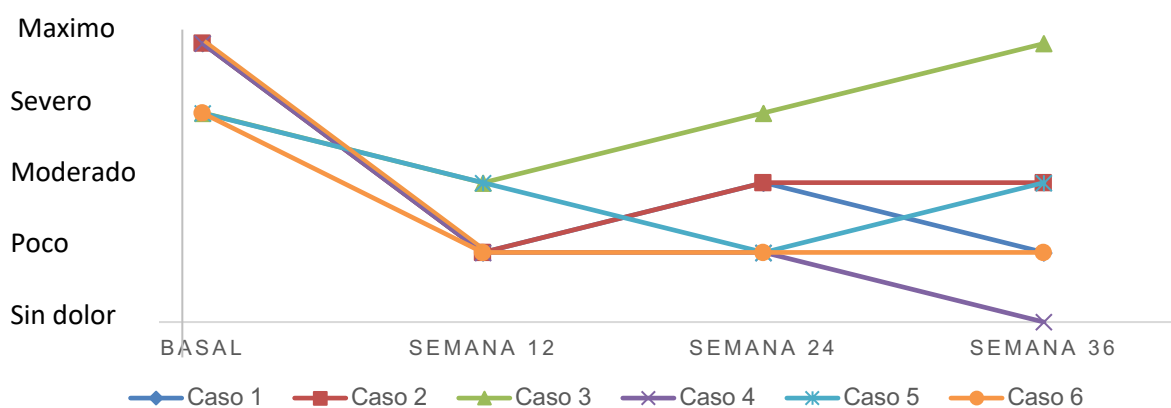
En un paciente (caso tres) se observó mejoría en su calidad de vida a las 12 semanas, sin embargo, posteriormente a pesar de continuar con el tratamiento presentó afección importante. El resto de los pacientes cursaron con poca o nula afección (Gráfica 12).

**Gráfica 12.** Calidad de vida dermatológica (DLQI) basal y semanas 12, 24 y 36.



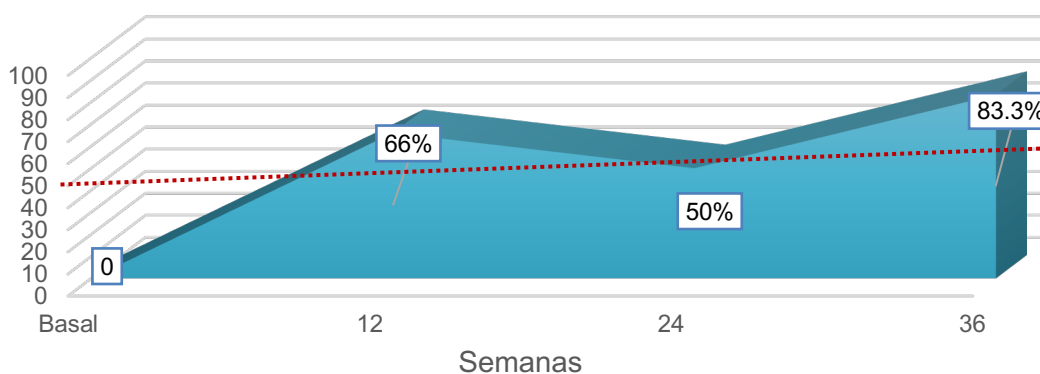
Todos los pacientes presentaron antes del manejo, dolor severo y máximo, durante el curso del tratamiento, cuatro pacientes presentaban dolor moderado o poco, un paciente (caso 4) curso asintomático en la semana 36, y otro paciente (caso 3) presentó exacerbación a partir de la semana 24 siendo dolor de intensidad máxima (Gráfica 13).

**Gráfica 13.** Escala visual análoga de dolor (EVA) basal, semana 12, 24 y 36.



La respuesta clínica  $HiSCR \geq 50$  (mejoría igual o mayor al 50% respecto al estado basal) fue en promedio de 66% de los pacientes en la semana 12, 50% en la semana 24 y de 83.3% a la semana 36 (Gráfica 14).

**Gráfica 14.** Proporción de pacientes que obtuvieron respuesta clínica  $HiSCR \geq 50\%$ .

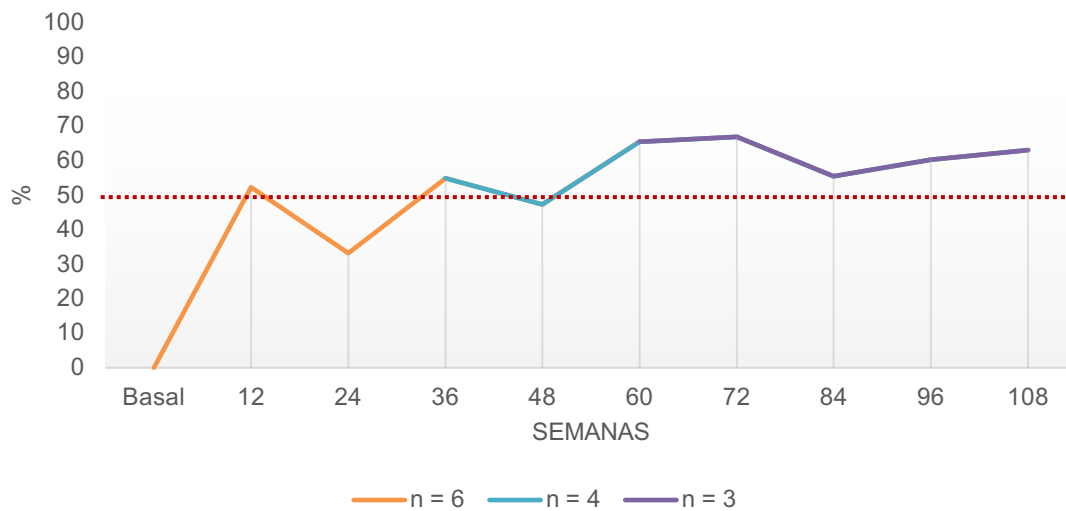




La evolución clínica en general se caracterizó por mejoría constante y sostenida mayor al 50% con dos reducciones leves a las semanas 24 y 48.

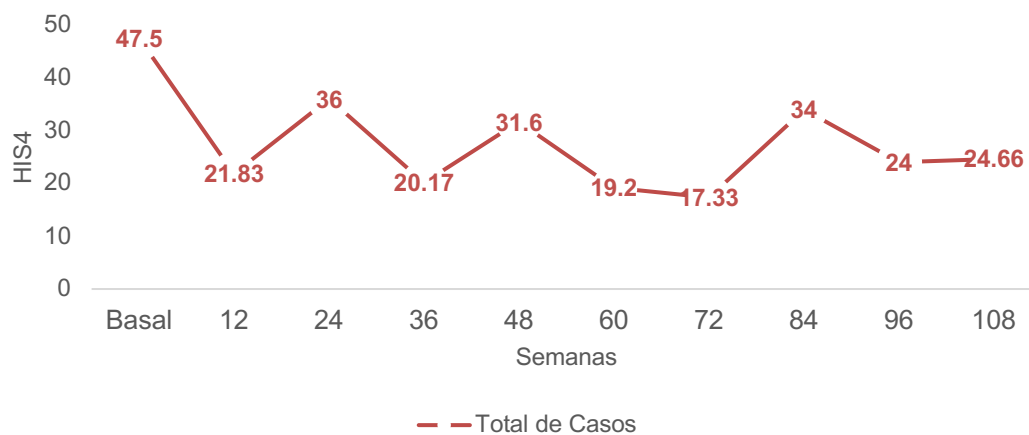
A la fecha, tres pacientes se encuentran con 108 semanas de tratamiento, manteniendo todos una respuesta HiSCR  $\geq 50$  (Gráfica 15).

**Gráfica 15.** Respuesta HiSCR hasta la semana 108.



La respuesta clínica IHS4 mostró una evolución similar, observándose una reducción franca y gradual en el número de lesiones, no obstante, la presencia de periodos de exacerbación y mejoría (Gráfica 16).

**Gráfica 16.** Respuesta clínica IHS4 (resultados expresados en media o promedio).



### 11.5 Análisis individual.

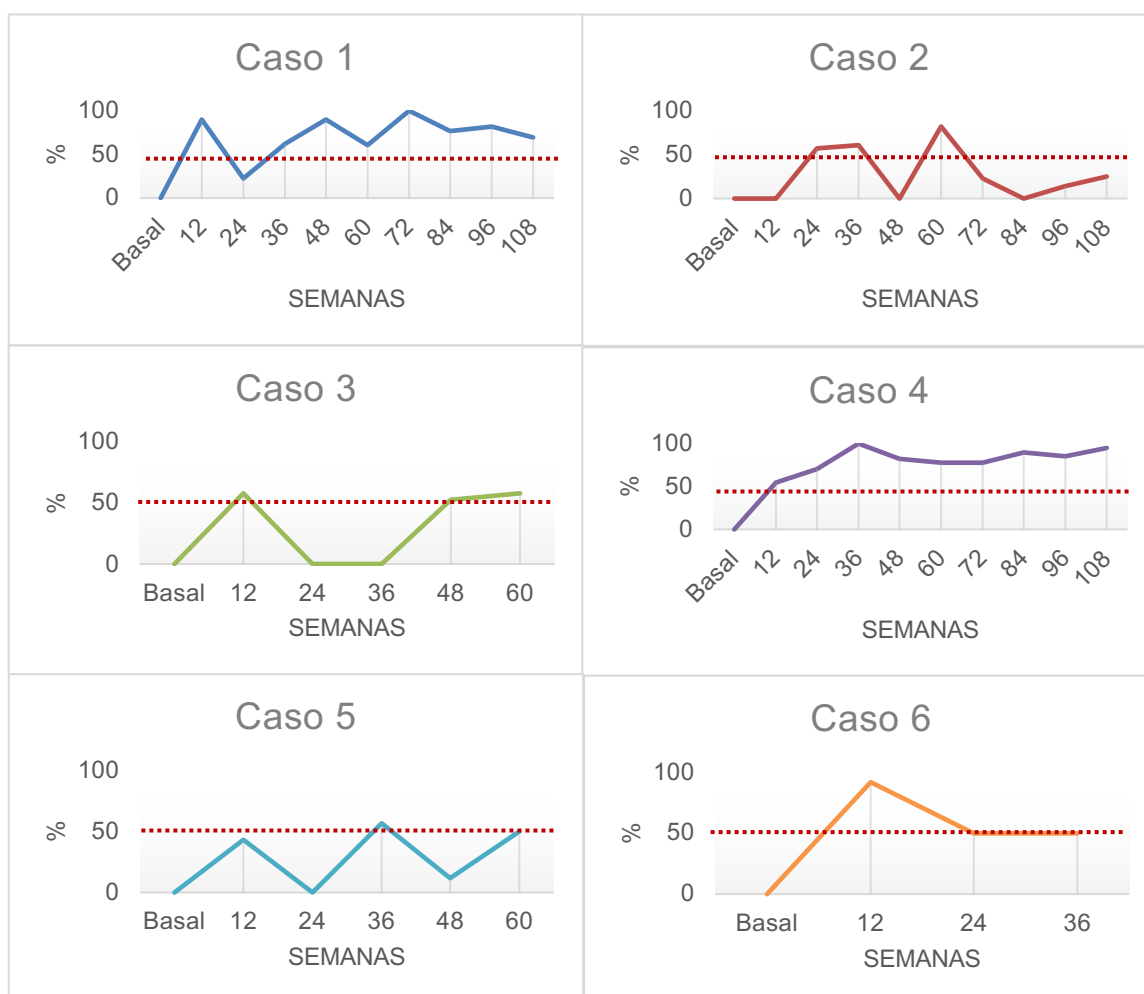
Se analizó la respuesta HiSCR de forma individual. Tres pacientes completaron hasta 108 semanas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Respuesta HiSCR individual.

	Semanas								
	12	24	36	48	60	72	84	96	108
<b>Caso 1</b>	89	22	62	89	60	100	76	81	69
<b>Caso 2</b>	0	57	60	0	82	23	0	14	25
<b>Caso 3</b>	57	0	0	52	57	-	-	-	-
<b>Caso 4</b>	55	70	100	82	77	77	90	85	95
<b>Caso 5</b>	43	0	56	11	50	-	-	-	-
<b>Caso 6</b>	91	50	50	-	-	-	-	-	-

La respuesta HiSCR por paciente mostró una evolución HiSCR  $\geq 50\%$ , excepto el caso 2, y 5 cuya evolución fue tórpida o no satisfactoria (Gráfica 17).

**Grafica 17.** Respuesta HiSCR por paciente.

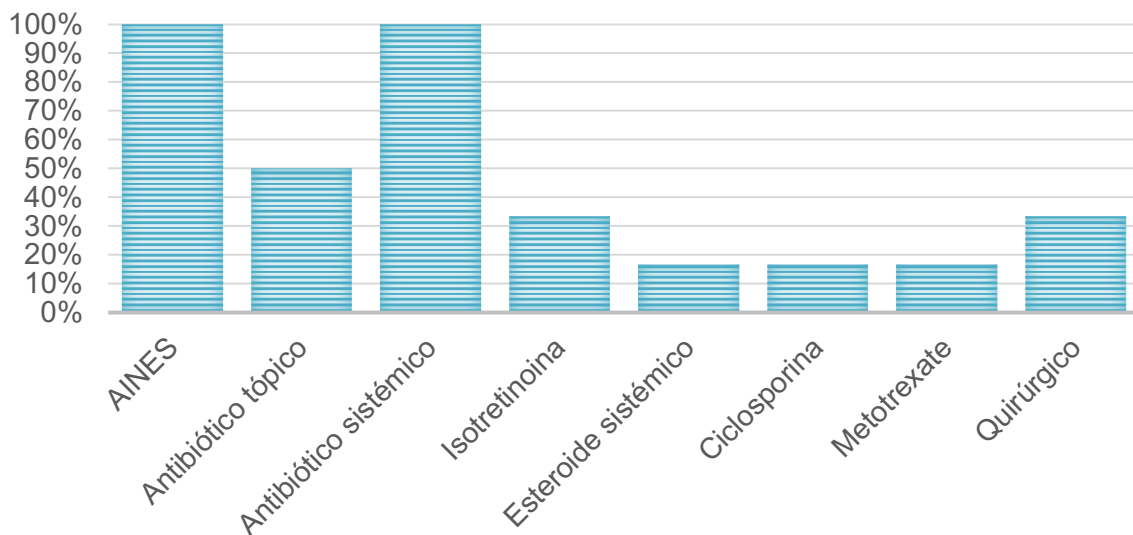


### 11.6 Otros tratamientos empleados durante la terapia con Adalimumab.

Todos los pacientes durante el curso del estudio requirieron en algún momento para control del dolor diversos antiinflamatorios, así como diferentes esquemas de antibióticos cuando se consideró necesario.

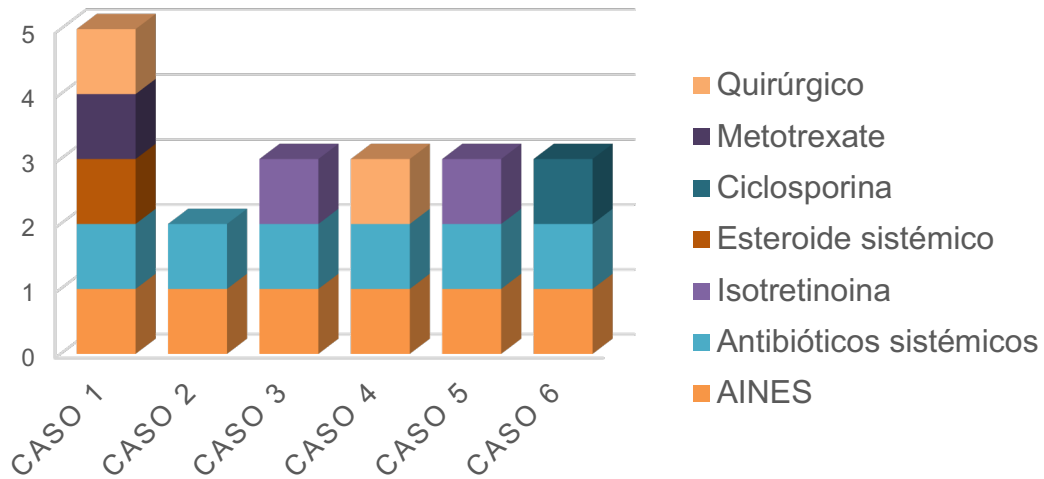
La isotretinoína se agregó a su tratamiento en dos pacientes por presentar acné severo y foliculitis, un paciente requirió agregar a su manejo metotrexate y esteroide sistémico y otro ciclosporina. Finalmente, en dos pacientes fue posible realizar una escisión quirúrgica amplia como parte de su manejo integral (Gráfica 18).

**Gráfica 18.** Otros tratamientos.



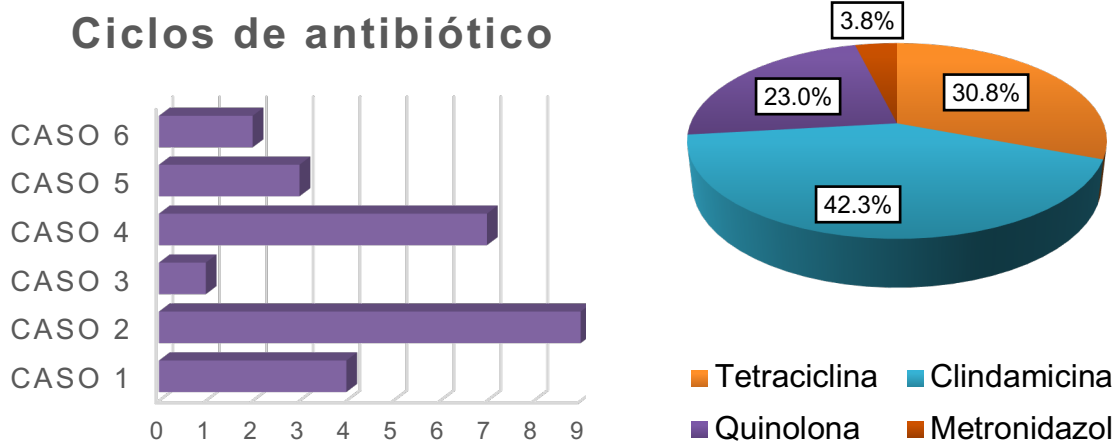
Los tratamientos más empleados fueron antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos sistémicos. Un caso requirió hasta 5 tratamientos simultáneos, el resto de los pacientes emplearon entre 2 y 3 tratamientos (Gráfica 19).

**Gráfica 19.** Tratamientos empleados de manera simultanea a Adalimumab por paciente.



Todos los pacientes emplearon antibióticos sistémicos, en promedio de 4 (1-9) ciclos por paciente, los más utilizados fueron clindamicina y tetraciclinas con 42.3% y 30.8% respectivamente (Gráfica 20).

**Gráfica 20.** Ciclos y grupos de antibiótico sistémicos empleados durante la terapia con Adalimumab.



### **11.7 Seguridad.**

Durante el desarrollo del estudio se investigaron efectos adversos y complicaciones asociadas a agente biológico. Se encontró que el tratamiento con Adalimumab fue bien tolerado en el 83.3% de los pacientes. El dolor en el sitio de aplicación del fármaco fue la molestia mas comentada y se considero de mínima intensidad. No se presentó sangrado, infección de tejidos blandos, ni lesiones cutáneas en el sitio de aplicación del fármaco.

Así mismo, no se presentó reacción alérgica, infecciones por microorganismos oportunistas, malignidad ni muerte secundaria a la aplicación de Adalimumab.

Cabe mencionar que en un paciente se interrumpió la terapia con agente biológico debido a presentar infección por micobacterias atípicas.

## 12. DISCUSIÓN.

Hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante con una importante afeción en la calidad de vida, causa de ausentismo laboral, estigma social y familiar.

El propósito del tratamiento biológico con Adalimumab es lograr la resolución o regresión de lesiones inflamatorias, controlar el dolor, reducir el exudado lo más rápido posible y posteriormente prevenir las recidivas a largo plazo, así como evitar eventos adversos asociados al tratamiento convencional y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento convencional de la HS comprende, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos tópicos y sistémicos, esteroides sistémicos e inmunosupresores, con mejoría clínica variable y generalmente no satisfactoria, siendo una alternativa terapéutica en los últimos años los agentes biológicos. Al respecto, estos últimos han sido empleados en pacientes con HS de afeción moderada y severa con resultados clínicos prometedores y con un excelente perfil de seguridad, constituyen a nuestro juicio una excelente opción de tratamiento.

Si bien se ha reportado previamente la eficacia y seguridad de Adalimumab en pacientes con hidradenitis supurativa en población estadounidense y europea por Kimball y colaboradores<sup>42</sup> en 2016, y en población asiática por Morita y colaboradores<sup>43</sup> en 2019, al momento no existen reportes sobre el uso en HS en México, a pesar de que este medicamento es ampliamente empleado en psoriasis y artritis reumatoide.

La población estudiada constó de seis pacientes, al respecto cabe mencionar que el 4% de los pacientes con Hidradentis supurativa corresponde a casos severos (o

Hurley grado III), y con una prevalencia baja (53 por cada 100 000 personas)<sup>44</sup>. Además, probablemente algunos de estos casos reciban atención por otras especialidades como ginecología y cirugía de colon y recto, ya que la afección involucra región perianal y genital. Por otra parte, el paciente probablemente no acuda a atención médica por el estigma social y la baja eficacia del tratamiento convencional<sup>45</sup>.

En nuestro país no contamos con datos precisos acerca de su incidencia y prevalencia, e incluso ha sido reportada como enfermedad poco conocida<sup>46</sup>. Además, en el servicio de dermatología de nuestro hospital solo son referidos los pacientes con enfermedad severa o de difícil control, lo que podría explicar su baja prevalencia en nuestro servicio.

Tres pacientes no fueron incluidos por presentar uno de ellos tuberculosis latente, y dos más por problemas administrativos.

En relación con las variables sociodemográficas, encontramos igualdad de frecuencia en el género. Lo cual es diferente a la literatura médica en donde las mujeres lo presentan, con relación 3.6 – 1<sup>44</sup> y con una incidencia anual de 16.1 vs 6.8 por 100 000 habitantes por año ( $p < 0.0001$ )<sup>47</sup>. En nuestra opinión, la frecuencia similar de género en nuestro estudio se podría explicar por el sesgo de un tamaño de muestra pequeño.

La edad promedio fue de 43 años, y al momento del diagnóstico de 36.17 años, siendo mayor a la reportada por Garg y colaboradores<sup>47</sup>, de 18 a 29 años, pero similar a lo reportado por Vazques y colaboradores<sup>35</sup> en el 2013 de 20 a 49 años, al respecto, consideramos que en nuestro medio existe un retraso diagnóstico

probablemente por desconocimiento de la enfermedad o porque no acuden inicialmente con un dermatólogo<sup>46</sup>.

El periodo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de HS fue de  $4 \pm 2.21$  años. Este periodo puede llegar a ser hasta de más de diez años como lo reportó Kluger y colaboradores comentando una media de  $13.7 \pm 10$  años<sup>48</sup>. En nuestra serie de casos, la mayoría radican en la ciudad de México, cuentan con seguridad social y estudios de educación media superior, lo que podría explicar que acudieron a recibir atención médica con mayor facilidad.

En cuanto a la ocupación, el 66.7% tenían una actividad laboral o estudiantil y el 33.7% actividades del hogar. Similar a lo reportado en un estudio danés<sup>45</sup>, en donde el 77.2% correspondió a empleados, estudiantes o pensionados, y el 22.8% a desempleados. La relevancia de esta información radica en que los pacientes pueden considerarse funcionales a pesar de tener una afección tan severa.

Dentro de los antecedentes no patológicos encontramos que el total de nuestros pacientes tenían una vida sedentaria lo cual se relaciona con el peso ( $93.17 \pm 5.03$  kg) y el índice de masa corporal ( $33.64 \pm 4.71$  Kg/m<sup>2</sup>). Aunado a que en México la frecuencia de obesidad y sobrepeso es del 75.2%,<sup>49</sup> lo cual no es de sorprender que el 66.8% presentó sobrepeso y en el 33.2% algún grado de obesidad, similar a otras series en la literatura, Schrader y colaboradores en 2014, en el cual se encuentra un 66.3% sobrepeso y/o obesidad<sup>50</sup>, y superior a una italiana por Bettoli y colaboradores en 2016, que incluyó 245 pacientes donde el 51.5% presentaron obesidad y/o sobrepeso<sup>51</sup>.

La frecuencia de tabaquismo fue de 16.7% no muy diferente a la frecuencia en nuestro país<sup>52</sup>, pero si contrastante a otras series de pacientes en donde llega a ser



hasta del 70%<sup>53</sup>. Por lo que esta toxicomanía en nuestro medio no podría considerarse como factor de riesgo de HS.

El 33.3% refirió consumo de alcohol de forma ocasional y/o social, siendo menor a la prevalencia de consumo en México de 49.1%<sup>52</sup>, Revuz y colaboradores reportaron una frecuencia en pacientes con HS de 42.3 vs 41.75% en controles sanos, descartando al consumo de alcohol como asociación o factor de riesgo<sup>6</sup>.

El síndrome metabólico y afecciones que lo integran representan una razón de probabilidades (OR) para HS de 1.61 (IC 95%), con diabetes de 1.41, obesidad de 1.71 IC 95%, hiperlipidemia de 1.14 e hipertensión de 1.19<sup>54</sup>.

La frecuencia de dislipidemia y diabetes en nuestro estudio fue similar a lo reportado por Shalom y colaboradores<sup>54</sup> con 33% vs 29.7 para dislipidemia y de 16.7% vs 11.2% para diabetes.

Otras comorbilidades que se presentaron y que consideramos sin relevancia con la enfermedad fueron hipotiroidismo, asma bronquial y rosácea fimatosa cada una de 16.7%.

Respecto a antecedentes de la tétada de oclusión folicular o alguno de sus componentes, el 50% presento acné, similar a lo reportado en la literatura, OR 4,51 (intervalo de confianza del 95%, 4,40-4,63) <sup>32</sup>. Quiste pilonidal en 16.7%, a diferencia de la serie francesa de Canoui-Poitaine y colaboradores<sup>44</sup>, de 302 pacientes, en donde el 30.2% se asocio a quiste pilonidal.

Dentro de otros trastornos con afección del folículo piloso, encontramos foliculitis de la nuca en 83.3%, la cual es mayor al 3% reportado en la serie de Canoui-Poitaine.<sup>44</sup>

El antecedente familiar de la enfermedad, se ha reportado en la literatura hasta en 40% de familiares de primer grado<sup>55</sup>. En nuestra serie los pacientes lo negaron o lo desconocieron.

También se ha reportado la asociación de HS con otros padecimientos sistémicos, como la enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis<sup>30,31</sup> entre otras, lo cual tampoco se confirmó en este estudio.

Previo al inicio de manejo con agente biológico, todos los pacientes realizaron cuidados generales de la piel, como aseo con agua y jabón, ropa holgada, apósitos y vendajes, así como uso de antisépticos de manera similar a lo recomendado por la guía norteamericana de tratamiento de HS<sup>26</sup>, con la finalidad de minimizar traumatismos, reducir el mal olor y evitar infecciones agregadas.

Todos los pacientes requirieron analgésicos y/o antiinflamatorios para control de dolor. A pesar de que este último es muy intenso y presente en todos los casos, especialmente el grado Hurley III, no existen estudios o guías de tratamiento que propongan un esquema analgésico y son empleados a libre elección del médico, considerándose un manejo adyuvante que no modifica el curso de la enfermedad<sup>56</sup>. El 50% de los pacientes comentaron el uso de antibióticos tópicos, no especificando el tipo y su posología, al respecto, a pesar de que la etiología de la HS no es infecciosa, existen reportes de la utilidad de clindamicina al 1% tópica, lo que podría justificar su uso<sup>57</sup>.

En cuanto a antibióticos sistémicos los más empleados fueron las quinolonas y clindamicina, en el 66.8% y 50% respectivamente. Lo cual contrasta con los antimicrobianos empleados para HS, en donde la tetraciclina es la primera opción de tratamiento, y la combinación de clindamicina y rifampicina durante 10 semanas se ha asociado con mejoría de lesiones inflamatorias<sup>58</sup>.

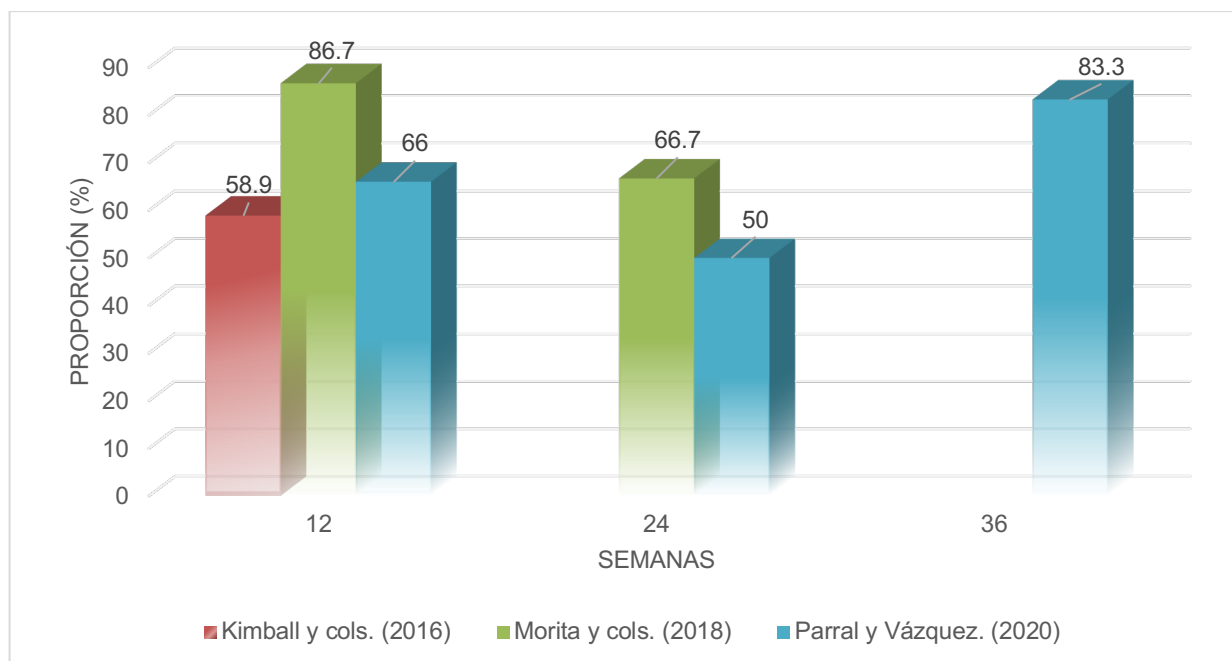
Otros tratamientos convencionales empleados fueron; isotretinoína, la cual se empleó en todos los pacientes. Actualmente se acepta que su eficacia en HS es dudosa o baja, pero de gran utilidad en acné severo asociado a HS.<sup>59</sup> Los esteroides sistémicos se emplearon en dos casos, ciclos cortos de prednisona son de utilidad para el control de dolor y reducir el proceso inflamatorio agudo, sin embargo, la recidiva es la regla al suspender el tratamiento y no es aconsejable su uso crónico<sup>60</sup>. La ciclosporina se empleó en dos pacientes (33%), su uso se ha reportado en aproximadamente 20 series de casos, con resultados variables de eficacia a dosis de 5mg/kg/día, dosis mayores a esta, con mejores resultados, pero con recaídas frecuentes al discontinuarla, además del riesgo de efectos adversos más frecuentes a esta dosis<sup>61</sup>. El metotrexate y el ácido micofenólico se emplearon con un caso cada uno, a pesar de que el metotrexate ha mostrado ser inefectivo en series de casos<sup>62</sup> y el ácido micofenólico cuenta con poca evidencia limitada a un reporte de caso, en un paciente con trasplante renal quien presentó adecuada respuesta con la combinación de tacrolimus y ácido micofenólico<sup>63</sup>.

Dos pacientes tenían antecedente de uso de agentes biológicos, un caso recibió infliximab, el cual, en un estudio clínico que incluyó 38 pacientes con HS con afección moderada a severa, se asoció a mejoría clínica y de la calidad de vida, respaldando la hipótesis del papel que juega el TNF $\alpha$  en la patogenia de esta enfermedad<sup>64</sup>. Y otro paciente, recibió Adalimumab por una indicación diferente a HS el cual fue retirado tres años antes del presente estudio.

Todos los pacientes antes del inicio del agente biológico emplearon un promedio de tres tratamientos, y en ocasiones tratamientos combinados (p. e. clindamicina y rifampicina). Lo cual es similar a lo reportado en diversas series, en donde los pacientes con afección severa emplean diferentes esquemas con mejoría variable y generalmente temporal con fármacos convencionales<sup>65</sup>.

La respuesta HISC<sub>R</sub>>50, creada para medir la eficacia de Adalimumab en HS, fue utilizada en este estudio, encontrando esta respuesta en el 66% de los casos a la semana 12, de 50% a la semana 24 y del 83.3% a las 36 semanas. Al contrastar estos resultados con dos estudios previos a dosis similares, se observó un comportamiento muy parecido, observándose en las primeras 12 semanas la respuesta más alta al tratamiento y posteriormente una reducción parcial <sup>42,43</sup>. A diferencia de otras series, realizamos seguimiento a 36 semanas observando recuperación de la respuesta en el 83.3% de los casos (Gráfica 21).

**Gráfica 21.** Proporción de pacientes con respuesta HISC<sub>R</sub>≥50.



Además, empleamos en este estudio la IHS4 (Sistema Internacional de Puntuación de la Gravedad de Hidradenitis Supurativa) a las semanas 12, 24 y 36. Observando a la semana 12, reducción de lesiones inflamatorias de 54%, similar a la serie de Morita y colaboradores<sup>43</sup>; la cual reporta el doble de reducción de la serie de Kimball y colaboradores<sup>42</sup>. A la semana 24 esta respuesta bajo dramáticamente a 24.22% para después volver a recuperarse a las semanas 36. Morita reportó mejoría sostenida e incluso mayor a la semana 36 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Reducción de lesiones inflamatorias respecto al estado basal.

<b>Estudio</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>
Kimball y cols. (Sartorius modificado)	-28.9 %	-	-
Morita y cols. (Sartorius modificado)	-61.4 %	-72.1%	-
Parral y Vázquez. (IHS4)	-54 %	-24.2 %	-57.5%

En cuanto a afección en calidad de vida medida por DLQI, el 83.3% de nuestros pacientes cursaron con poca o nula afección durante todo el periodo de estudio y lo consideramos como bueno. Morita reportó una disminución en la media DLQI de -1.6 en la semana 12 y de -0.5 en la semana 24, respecto a la basal de 5.5 (efecto moderado).<sup>43</sup>

Respecto a dolor referido, medido en escala análoga del dolor (EVA), el 83.3% presento disminución de la severidad de severo y máximo a moderado o poco, e incluso un paciente curso asintomático. Lo cual consideramos un resultado superior a lo obtenido por Kimball y colaboradores<sup>42</sup>, el cual fue a la semana 12 de 45.7% y por Morita y colaboradores<sup>43</sup> de 66.5 % y 55.6%, semana 12 y 24 respectivamente. Ambos estudios consideraron como objetivo la reducción de dolor del 30% y disminución de 1 punto en EVA basal.

Es importante mencionar que todos los pacientes requirieron ciclos de antibióticos sistémicos para control de exacerbaciones durante el tratamiento con Adalimumab. En el estudio de Kimball y colaboradores<sup>42</sup>, no se especifica o detallan estos esquemas, pero reporta una respuesta mejor en los pacientes que continuaron tratamiento antibiótico a diferencia de los que no se les permitió.

En relación con la seguridad, el efecto adverso mas común encontrado fue dolor mínimo en el sitio de la aplicación, similar a lo reportado en otros estudios<sup>42,43</sup>, en

cuanto a la aparición de eventos infecciosos graves, se encontró un caso con infección por micobacterias atípicas, al respecto, en la literatura médica ha sido reportada la infección por micobacterias con uso crónico de Adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y se considera muy rara<sup>66</sup>. Cabe mencionar que un factor importante en la aparición de los efectos adversos con el uso de agentes biológicos es la presencia de comorbilidades especialmente mediadas inmunológicamente, así como el uso simultaneo de terapias inmunosupresoras.

### 13. CONCLUSIONES.

- Durante este estudio determinamos que la terapia biológica con Adalimumab es efectiva y segura en el manejo de hidradenitis supurativa severa.
- La respuesta clínica  $\text{HiSCR} \geq 50$  se observó en todos los pacientes. En el 50% de los casos se perdió en la mitad del estudio, sin embargo, se recuperó posteriormente. Esta respuesta es aceptada como satisfactoria.
- La mejoría y/o eficacia mediante la escala de calidad de vida dermatológica, se observó desde el inicio del tratamiento, esta tendencia se mantuvo a pesar de altibajos durante el periodo de estudio.
- El dolor fue el síntoma principal en la HS, llegando a ser incapacitante en algunos pacientes, a partir del tratamiento disminuyó notablemente, observándose eventos de exacerbación relacionado con recidiva parcial de lesiones inflamatorias.
- Todos los pacientes requirieron ciclos de antibiótico en algún momento, para control de exacerbaciones.
- El principal efecto adverso fue dolor leve o malestar en el sitio de la inyección. Un paciente presentó infección de tejidos blandos por micobacterias atípicas.

## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bazex J, Bayle P, et al. Hidradenitis suppurativa is acne inversa. *International Journal of Dermatology*. 2007;46(3):330.
2. Martorell A, García-Martínez FJ, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (1): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106:703-15.
3. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539.
4. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):917.
5. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118.
6. Garg A, Wertenteil S, Baltz R, Strunk A, Finelt N. Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa among Children and Adolescents in the United States: A Gender- and Age-Adjusted Population Analysis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2152.



7. Canoui-Poitaine F, Le Thuaut A, Revuz JE, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013 Jun;133(6):1506-11.
8. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):760.
9. Danby FW, Jemec GB, Marsch WCh, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1034.
10. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):47-54.
11. Vossen ARJ V, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018; 9:2965.
12. Kevin T. Savage, Kelsey S. Flood, Martina L. Porter, and Alexa B. Kimball. TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa *Ther Adv Chronic Dis* 2019, Vol. 10: 1–12.
13. Samantha R. Goldberg, MSIII, Bruce E. Strober, MD, PhD, Michael J. Payette, MD, MBA. Part I. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. S0190-9622(19)32827-0.

14. 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(3):485.

15. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, Ma D, Lv D, Wen Y, Qu T, Chen M, Sun M, Shen Y, Zhang X. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010;330(6007):1065.

16. JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Faye O, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596.

17. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):709.

18. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831.

19. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):732.

20. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1057.

21. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):879-83.
22. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Jemec GB. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):993. Epub 2017 Feb 19.
23. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ.* 1989;298(6665):28.
24. Aithal V, Appaih P. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004 Sep;70(5):307-9.
25. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology.* 2015;231(2):184-90.
26. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76.

27. Zouboulis CC<sup>1</sup>, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász 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 Apr;29(4):619-44.
28. 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 Dec;71(6):1144-50.
29. Egeberg A, Gislasen GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429.
30. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 10;155(9):1022-1027.
31. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Davis MD, Wetter DA, Colombel JF, Loftus EV Jr. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):65-70.
32. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1308.

33. Chicarilli ZN. Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. *Ann Plast Surg.* 1987 Mar;18(3):230-7.
34. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *AUJ Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):409-15.
35. 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.
36. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol.* July 2019 Volume 81, Issue 1, Pages 91–101.
37. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35 (1): 36.
38. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(2):75.

39. Kevin T. Savage, Kelsey S. Flood, Martina L. Porter and Alexa B. Kimball. TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis* 2019, Vol. 10: 1–12.
40. Humira (adalimumab) [package insert]. Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2017.
41. Argyropoulou M, Kanni T, Kyprianou M, Melachroinou N, Giamarellos-Bourboulis EJ. Cost-savings of Adalimumab in hidradenitis suppurativa: a retrospective analysis of a real-world cohort. *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1161-1168.
42. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(5):422–434.
43. Morita Akimichi, Takahashi Hidetoshi, et al. Twenty-four-week interim analysis from a phase 3 open-label trial of Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatology* 2019; 1-7.
44. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. 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.
45. Ravn Jorgensen A Gronlund Holm J. et al. Factors affecting quality of life in patients with hidradenitis Suppurativa. *Archives of Dermatological Research* volume 312, pages 427–436 (2020).

46. Impacto de la hidradenitis supurativa en México. El impacto psicosocial y económico que viven los pacientes diagnosticados con Hidradenitis Supurativa. Encuesta realizada por [www.ipsos.com/es-mx](http://www.ipsos.com/es-mx). 2019.
47. Garg A, Lavian J, Lin G, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:118.
48. Kluger N, Ranta M, Serlachius M. The Burden of Hidradenitis Suppurativa in a Cohort of Patients in Southern Finland: A Pilot Study. *Skin Appendage Disord*. 2017 Mar; 3(1): 20–7.
49. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018.
50. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, et al. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:460.
51. Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol* 2016; 174:195.
52. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT 2016-2017).
53. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol* 2018; 178:709.

54. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, et al. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol* 2015; 173:464.
55. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:389.
56. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain*. 2010;26(5):435-444.
57. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983; 22:325.
58. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219:148.
59. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009; 218:134.
60. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):1059-1062.
61. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):e278-279.



62. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6): 528-529.

63. Arnadottir M, Jonsson E, Jonsson J. Inactivity of hidradenitis suppurativa after renal transplantation. *Transplantation*. 2006; 82:849.

64. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205.

65. Ditte Marie Lindhardt Saunte,MD, PhD; Gregor Borut Ernst Jemec,MD, DMSc. Hidradenitis Suppurativa Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* November 28, 2017 Volume 318, Number 20.

66. Kevin L Winthrop et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerging Infectious Diseases*. 2009 Oct;15(10):1556-61.

## 15. ANEXOS.

### 15.1 Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR.  
BERNARDO SEPÚLVEDA" SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y  
MICOLOGÍA MÉDICA



#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### Ficha de identificación:

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Genero: H ( ) M ( ) Lugar de origen: \_\_\_\_\_  
Residencia: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

##### Antecedentes:

Comorbilidad: Ninguna ( ) IMC: \_\_\_\_\_ Obesidad ( ) Sobrepeso ( )  
Diabetes ( ) HAS ( ) Dislipidemia ( )  
Otras: \_\_\_\_\_

Acné. ( ) Quiste pilonidal. ( ) Celulitis disecante piel cabelluda ( )

##### Hidradenitis supurativa:

Edad de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Severidad: \_\_\_\_\_ Historia familiar \_\_\_\_\_

Tratamientos previos:

Antibióticos tópicos: ( ) Tetraciclinas ( ) Clindamicina ( ) Isotretinoína. ( )

AINES: ( ) Esteroides sistémicos ( ) Intervención quirúrgica: ( )

Otros: \_\_\_\_\_

##### Tratamiento con Adalimumab:

Fecha de inicio: \_\_\_\_ Hurley: \_\_\_\_ IHS4 \_\_\_\_ DLQI \_\_\_\_ EVA: \_\_\_\_

Exploración Física: Nódulos: \_\_\_\_ Abscesos: \_\_\_\_ Fistulas: \_\_\_\_

Monoterapia: ( )

Tratamiento combinado: AINES. ( ) Antibiótico ( ) Isotretinoína ( )

Esteroides sistémicos ( )

Evaluación semana 12: Hurley: \_\_\_\_ IHS4 \_\_\_\_ DLQI \_\_\_\_ HiSCR \_\_\_\_

Tratamientos concomitantes:

AINES. ( ) Ciclo de antibiótico: ( ) tetraciclina: \_\_\_\_ Cindamicina \_\_\_\_

Quirúrgico: Si ( ) No ( ) Cual: \_\_\_\_\_

Complicaciones: Si ( ) No ( ) Cuales: \_\_\_\_\_

Efectos adversos: Si ( ) No ( ) Cuales: \_\_\_\_\_

Evaluación semana 24: Hurley: \_\_\_\_ IHS4 \_\_\_\_ DLQI \_\_\_\_ HiSCR \_\_\_\_

Tratamientos concomitantes:

AINES. ( ) Ciclos de antibiótico: ( ) tetraciclina: \_\_\_\_ Cindamicina \_\_\_\_

Quirúrgico: Si ( ) No ( ) Cual: \_\_\_\_\_

Complicaciones: Si ( ) No ( ) Cual: \_\_\_\_\_

Efectos adversos: Si ( ) No ( ) Cual: \_\_\_\_\_

Elaboró: \_\_\_\_\_

Fecha de registro: \_\_\_\_\_

## 15.2 Anexo 2. Carta de consentimiento informado.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **Eficacia y seguridad del uso de Adalimumab en pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa**, que se llevara a cabo en el **Servicio de Dermatología** del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El propósito del estudio es tratar la hidradenitis supurativa severa con el medicamento llamado Adalimumab, usted está siendo invitado porque tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, todas las personas con este diagnóstico que sean derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar le serán realizados estudios o análisis de sangre en el laboratorio central así como una radiografía de tórax en las instalaciones del hospital para saber si es usted candidato a recibir el tratamiento, de ser así, se le proporcionara receta del medicamento llamado Adalimumab el cual se administra una dosis por vía subcutánea cada semana y se vigilara el grado de mejoría a través de la consulta externa cada mes, si usted presenta fiebre, malestar general u otro efecto adverso o en caso de duda relacionada con su tratamiento se le atenderá de manera inmediata cualquier día de la semana.

El beneficio de su participación en este estudio es utilizar un medicamento que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de su enfermedad.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo, los resultados permitirán disponer de información útil para que este tratamiento se emplee en un futuro a pacientes que tengan su misma enfermedad.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial es decir ningún otro médico o personal excepto los investigadores podrán revisar estos resultados, y en lugar de su nombre se utilizara un número de folio para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación comunicarse con los médicos del servicio de dermatología: Dr. Jesús Melchor Parral Pacheco (Residente de Dermatología) Servicio de

Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: jmpp110@hotmail.com, Y Dr. Aarón Vázquez Hernández (Médico adscrito) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: aarón07\_mx@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

#### Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha