



Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Medicina

Programa de Doctorado: 3139

**Atención a las comorbilidades endocrinológicas
en pacientes con hidradenitis supurativa**

Tesis presentada por:
Juan Gabriel Garcias Ladaria
Licenciado en Medicina

Dirigida por:
Dr Onofre Sanmartín Jimenez
Dr Antonio Martorell Calatayud

Tutor:
Dr Onofre Sanmartín Jiménez

Enero de 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- **Sanmartín Jiménez, Onofre**. N.I.F. 52672297C. Departamento de Medicina, Universitat de València
- 2.- **Martorell Calatayud, Antonio**. N.I.F.24390418E. Servicio de Dermatología. Hospital de Manises

Tutor o tutora (si procede)

Sanmartín Jiménez, Onofre. N.I.F. 52672297C. Departamento de Medicina, Universitat de València

Directores y tutor, respectivamente, de la tesis doctoral: ***“Atención a las comorbilidades endocrinológicas en pacientes con hidradenitis supurativa”***

de D. Juan Gabriel Garcias Ladaria,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten **informe favorable** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: enero de 2025

Fdo.: Onofre Sanmartín Jiménez

ONOFRE
SANMARTIN
JIMENEZ-526
72297C

Firmado digitalmente por
ONOFRE SANMARTIN
JIMENEZ-52672297C
Fecha: 2025.02.19
11:32:29 +01'00'

Director y tutor

Fdo.: Antonio Martorell Calatayud

MARTORELL
CALATAYUD
ANTONIO JAIME
- 24390418E

Firmado digitalmente
por MARTORELL
CALATAYUD ANTONIO
JAIME - 24390418E
Fecha: 2025.02.12
23:16:41 +01'00'

Director

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Agradecimientos

Me gustaría aprovechar este apartado para agradecer a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis. Sin ellos, su elaboración no habría sido posible.

A mis directores y tutor de tesis, el Dr. Onofre Sanmartín Jiménez y el Dr. Antonio Martorell Calatayud, por su generosa ayuda y confianza en mí.

A la Dra Ana Martín Santiago, Jefa de Servicio de Dermatología en el Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. Sin su constante impulso y ayuda no existiría la consulta monográfica estructurada de Hidradenitis Supurativa que ha permitido la implantación del Registro en el que se basa este estudio. Le doy las gracias también por su lectura crítica y aportaciones en la versión definitiva de esta tesis.

A la Dra Inés Gracia Darder, dermatóloga en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitari Son Espases, por haber colaborado desinteresadamente en la recogida de datos.

Al Dr Guillermo Serra Soler, endocrinólogo en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Son Espases, por su interés en crear y mantener una consulta multidisciplinar y por su lectura crítica y corrección del texto de esta tesis.

A la Dra Joana Nicolau, endocrinóloga en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Son Llàtzer, en Palma, por su lectura crítica de esta tesis.

A Juan Jerónimo González Malmierca, técnico auxiliar de enfermería en el de Servicio de Dermatología en el Hospital Universitari Son Espases, por ser la espina dorsal de la consulta de Hidradenitis Supurativa.

A mis padres Joan y Joana, por haberme inculcado el interés y el hábito de estudiar y la ambición para llegar al máximo de mis capacidades.

A Laura, mi mujer, y a mis hijos, Gabriel y Sofía, por haberme cedido el tiempo para que pudiera escribir este trabajo.

Índice

Resumen	1
Summary	3
Introducción	5
- <i>La hidradenitis supurativa: definición de la enfermedad</i>	5
- <i>Factores predisponentes</i>	7
- <i>Medidas de gravedad y otras maneras de clasificar la enfermedad</i>	10
- <i>Tratamiento de la hidradenitis supurativa</i>	11
- <i>Comorbilidades endocrino-metabólicas asociadas a la hidradenitis supurativa</i>	13
- <i>Abordaje de las comorbilidades en la consulta de hidradenitis supurativa</i>	16
- <i>Tratamiento de la obesidad</i>	17
Hipótesis	20
Objetivos	20
Métodos	21
- <i>Tipo de estudio, fuente de los datos y criterios de inclusión y exclusión</i>	21
- <i>Descripción de las variables recogidas</i>	22
- <i>Aspectos éticos</i>	25
- <i>Análisis estadístico</i>	25
Resultados	27
- <i>Presencia de comorbilidades endocrinológicas en los pacientes con hidradenitis supurativa y su relación con la gravedad en su primera visita</i>	27
- <i>Influencia de las comorbilidades endocrinológicas en el curso de la hidradenitis supurativa</i>	36
- <i>Mejoría de la obesidad y su influencia en el curso de la hidradenitis supurativa</i>	42
- <i>Eficacia y seguridad de la metformina</i>	45
- <i>Eficacia y seguridad de los análogos del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1)</i>	48

- Descripción de la consulta multidisciplinar dermatología-endocrinología	51
Discusión	53
- Influencia de las comorbilidades endocrino-metabólicas en la forma de presentación de la hidradenitis supurativa en la primera visita	53
- Influencia de las comorbilidades endocrino-metabólicas en el curso de la hidradenitis supurativa	58
- Efecto del tratamiento de la obesidad sobre la hidradenitis supurativa	59
- Fortalezas y limitaciones del estudio	64
- Actividades de divulgación científica relacionadas con el trabajo	65
Conclusiones	66
Bibliografía	67
Anexo I: Hoja de información y consentimiento informado para la inclusión de datos clínicos en el Registro de Hidradenitis supurativa del Hospital Universitari Son Espases (Reg-HiS-HUSE)	79
Anexo II: Cuestionario de calidad de Vida DLQI	91
Anexo III: Dietas facilitadas a los pacientes	93

Listado de abreviaturas

ACO	Anticonceptivos orales
AN	Recuento de abscesos y nódulos
arGLP1	Agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1
CDCC	Celulitis disecante del cuero cabelludo
CEI-IB	Comité de ética de la investigación de las Islas Baleares
DE	Desviación estándar
DL	Dislipemia
DLQI	<i>Dermatology life quality index</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EIA	Enfermedad inflamatoria articular
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EP	Enfermedad pilonidal
FD	Fístula drenante
HiSCR	<i>Hidradenitis suppurativa clinical response</i>
HS	Hidradenitis supurativa
HS-PGA	<i>Hidradenitis suppurativa physician global assessment</i>
HTA	Hipertensión arterial
HUSE	Hospital Universitari Son Espases
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IHS4	<i>International hidradenitis suppurativa severity score system</i>
IHS4-55	Reducción del IHS4 en un 55%
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
NRS	<i>Numeric rating scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Perímetro abdominal
PG	Pioderma gangrenoso
PROM	<i>Patient-reported outcome measures</i>
RI	Resistencia a la insulina
RR	Riesgo relativo
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SM	Síndrome metabólico
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TA	Tensión arterial
TFD	Terapia fotodinámica
TNF	Factor de necrosis tumoral

Resumen

Introducción: La hidradenitis supurativa (HS) afecta al 1% de la población en nuestro medio. Entre los factores promotores de la enfermedad destacan la obesidad y el tabaquismo por ser tratables y estar relacionados con múltiples otros problemas de salud. Los pacientes con HS presentan con frecuencia otras comorbilidades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico que parecen asimismo estar en relación con la fisiopatología de la enfermedad. La detección de estas comorbilidades se recomienda en guías internacionales. No obstante, el impacto de su tratamiento en la HS está poco estudiado.

Objetivos: Nos proponemos cuantificar la presencia de comorbilidades endocrino-metabólicas en una cohorte de pacientes en seguimiento en una consulta monográfica y multidisciplinar de HS, evaluar su impacto en la gravedad y en la respuesta al tratamiento. Por otra parte, se investiga si la mejoría de la obesidad tiene impacto en la evolución de la HS.

Métodos: Este es un estudio observacional prospectivo en el que se recogen las características clínicas de la HS, la exploración física y la presencia de comorbilidades en primera visita y en sucesivas en un registro sometido a la aprobación del Comité de Ética de las Islas Baleares (CEI-IB) en septiembre de 2021 (Código CEI: IB 4602/21 PI9). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el momento de la inclusión en el registro. En una primera parte, de corte transversal, se realiza un análisis con medidas de asociación (t de Student, ANOVA, prueba χ^2 o test de Fisher) y regresión logística bivariante y multivariante para valorar la relación de las variables recogidas con la gravedad de la enfermedad (grado de Hurley, recuento de lesiones ponderado en la escala IHS4 y medidas subjetivas de síntomas y calidad de vida). En una segunda parte, se evalúan los factores relacionados con la respuesta terapéutica en HS (HiSCR e IHS4-55) a los 6 meses de seguimiento para valorar si las comorbilidades endocrinológicas podrían relacionarse con una peor respuesta al tratamiento. En una tercera parte, en los pacientes obesos, se evalúan las variables que se relacionan con la pérdida $\geq 5\%$ del peso a los 6 meses y su influencia en la evolución de la HS. En la cuarta parte se estudia la eficacia, seguridad y supervivencia de los análogos del péptido

similar al glucagón 1 (arGLP1) en el tratamiento de la obesidad y su efecto en la HS, y el efecto de la metformina para el tratamiento de la HS.

Resultados: Se han reclutado 397 pacientes. Las variables relacionadas con la gravedad medida por grado de Hurley en el momento de la inclusión del paciente (primera visita) fueron el sexo masculino, la edad y la duración de la enfermedad, el fenotipo mixto o inflamatorio, la afectación de axilas, glúteos, hipogastrio y áreas atípicas, i la presencia de obesidad, enfermedad pilonidal y DM2. En el análisis multivariante, solo la duración (OR 1,04), el fenotipo mixto (OR 5,13), o inflamatorio (OR 14,95), el número de áreas afectas (OR 1,36) y la DM (OR 2,67) mantuvieron la relación con la presencia de grado de Hurley II/III. En el estudio de seguimiento se incluyeron 258 pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses. Ninguna comorbilidad endocrino-metabólica tuvo relación con la respuesta terapéutica a los 6 meses. Sin embargo, en los pacientes obesos (n=93), la pérdida de $\geq 5\%$ de peso se relacionó con mayor alcance de HiSCR (OR 9,92) e IHS4-55 (OR 7,92). Los arGLP1 fueron seguros y eficaces para la pérdida de peso, demostrando mayor frecuencia de pérdida de $\geq 5\%$ de peso en comparación con la dieta y el ejercicio (52,4% vs 27,8%, $p=0,035$) en los primeros 6 meses de tratamiento.

Discusión y conclusiones: la presencia de comorbilidades, en especial la obesidad y la DM2 y su influencia en la gravedad de la enfermedad coincide con lo publicado. Al contrario que otros estudios, no hemos podido demostrar una peor respuesta al tratamiento en pacientes con estas comorbilidades. Sin embargo, la pérdida de peso $\geq 5\%$ en los pacientes obesos, que sobre todo se ha conseguido con arGLP1 se relacionó con un mejor control de la HS. Este hallazgo apoya el uso de estos fármacos en pacientes que presenten obesidad y HS.

Summary

Introduction: Hidradenitis suppurativa (HS) affects around 1% of the population in our environment. Obesity and smoking are among the most significant causes of the disease specially because they are treatable and are both related to the development of many other health issues. In addition, patients with HS present often with other comorbidities such as diabetes mellitus type 2 (DM2), hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome (PCOS) that are also considered to be related with the disease physiopathology. The assessment of all these comorbidities in HS patients is recommended by international guidelines. They are all causes of important morbidity and mortality. However, little is known about the impact of the treatment of these comorbidities on the course of HS.

Aim: We aim to quantify the presence of endocrine and metabolic comorbidities in our patients and evaluate the impact in disease severity and response to treatment in a HS clinic with access to multidisciplinary consultation. In addition, we intend to explore if weight loss leads to better HS control in obese patients.

Method: This is a prospective, observational study. For data collection, we designed a registry and submitted for approval by the Ethics Committee of the Balearic Islands (CEI-IB) in September 2021 (CEI Code: IB 4602/21 PI9). All patients signed an informed consent before inclusion in the registry. We registered disease characteristics, lesion count on physical examination, and the presence of comorbidities in patients attending our HS clinic in their first and follow up visits. In the first part of the study, we analyzed the relationship between comorbidities and disease severity and other disease characteristics with classical association tests (Student's t test, ANOVA, chi2, Fisher exact test). We built bivariate and multiple logistic regression models. In the second part of the study, we analyzed the influence of comorbidities with response to treatment (HiSCR and IHS4-55) at 6 months after inclusion. In a third part, we evaluated the factors associated with the loss of $\geq 5\%$ of initial weight at 6 months in obese patients and its influence on HS. Finally, we studied the efficacy, safety and drug survival of glucagon-like peptide receptor agonists (GLP1ra) and metformin for the treatment of obesity and HS.

Results: We registered 397 patients. In the first part of the study (cross sectional) male sex, age and disease duration, mixt and inflammatory phenotypes, involvement of armpits, buttocks, abdominal and atypical areas, the presence of obesity, pilonidal disease and DM2 were all predictors of a more severe disease at first presentation. In the multivariate analysis, only disease duration (OR 1.04), mixt (OR 5.13) or inflammatory (14.95) phenotypes, the number of affected areas (OR 1.36) and the presence of DM2 (OR 2.67) persisted as predictors for Hurley stage II/III with statistical significance. A total of 258 patients with a minimum follow-up of 6 months were included in the follow-up study. At 6 months, no endocrinologic comorbidity had any influence on therapeutic response (HiSCR or IHS4-55). In the third part we included only patients with obesity (n=93). In these patients (n=93) the loss of $\geq 5\%$ of initial weight was related to HiSCR (OR 9.92) and IHS4-55 (7.92). GLP1ra were safe and effective for weight loss. In the first 6 months, patients on GLP1ar lost $\geq 5\%$ more frequently than patients on diet and exercise (52.4% vs 27.8%, $p=0.035$).

Discussion and conclusions: the presence of endocrinologic comorbidities and their influence in HS severity is in line with the existing literature. Obesity and DM2 are both predictors of a more severe disease at first visit. In contrast with previous studies, we found no evidence of a worse response to treatment in the presence of these comorbidities. However, in patients presenting obesity, the loss of weight $\geq 5\%$ predicted a better HS control. This weight loss was achieved mostly with the use of arGLP1. This finding supports the use of these drugs in patients with HS and obesity.

Introducción

La hidradenitis supurativa: definición de la enfermedad

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante con una prevalencia aproximada del 1% en nuestro entorno(1). Se caracteriza por la aparición de nódulos, abscesos y fístulas, localizados en axilas, ingles y zona perianal. Se trata de una de las enfermedades cutáneas que más afecta a la actividad laboral, social, familiar y sexual de los pacientes(2). En su fisiopatología interviene la oclusión folicular, que ocasiona la dilatación y ruptura del folículo, con la consiguiente activación de una cascada inflamatoria en la que participan numerosas citocinas(3).

El diagnóstico de la HS es clínico, y se basa en los criterios de consenso(4), (Figura 1):

1. Lesiones típicas: las lesiones típicas de hidradenitis se han definido por consenso de expertos recientemente (Tabla 1)(5)
2. Localización: zona axilar, inguinal, genital, perineal, perianal, glúteos y peri o submamaria.
3. Cronicidad: presencia de 2 o más brotes en los últimos 6 meses.

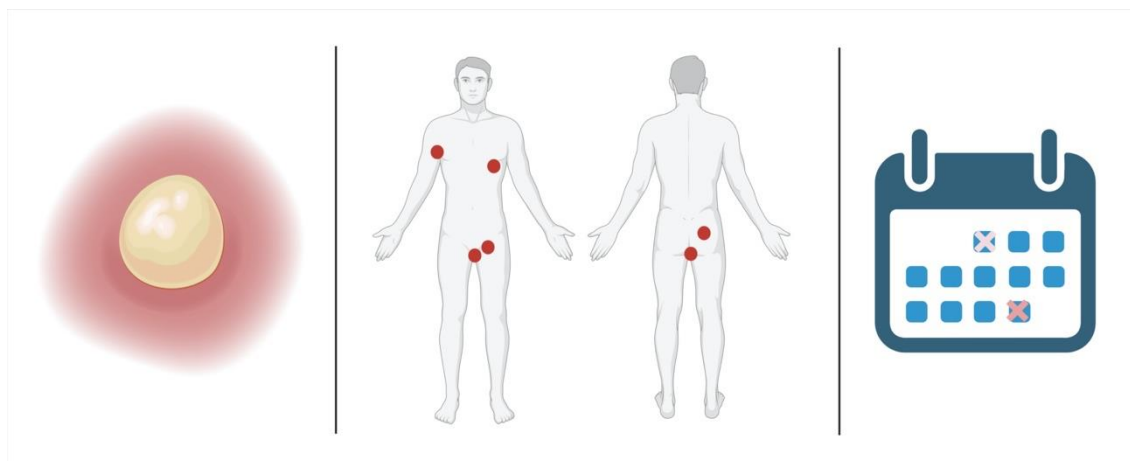


Figura 1: El diagnóstico de hidradenitis supurativa se basa en tres criterios clínicos: (1) lesiones típicas, (2) localización típica y (3) cronicidad (al menos 2 brotes en los últimos 6 meses). Creado con biorender.com

Tabla 1: Lesiones características de hidradenitis suppurativa definidas por consenso(5).		
Lesión	Definición	Imagen
Pápula	Lesión sólida palpable ≤ 1 cm, puede ser inflamatoria o no (círculos marrones)	
Pústula	Lesión superficial circunscrita que contiene líquido opaco (pus) ≤ 1 cm (círculos verdes)	
Comedón	Orificio cutáneo dilatado lleno de queratina, puede ser doble, interconectado (círculos naranjas)	
Nódulo	Lesión palpable de contenido sólido, redondeada, con un diámetro >1 cm; puede ser inflamatorio, no inflamatorio o erosivo	
Placa	Lesión palpable no esférica de forma variable, >1 cm, puede ser inflamatoria o no inflamatoria (cicatriz)	
Úlcera	Pérdida de epidermis en todo su espesor y de al menos parte de la dermis	
Absceso	Lesión palpable de contenido líquido (pus), fluctuante, compresible, con eritema.	
Fístula o túnel	Trayecto lineal que puede o no tener conexión con la superficie. Puede ser drenante, no drenante.	

A pesar de ser una enfermedad frecuente, la HS está infradiagnosticada en todo el mundo. Se ha calculado un retraso en el diagnóstico de 7 a 10 años de media(6,7). A diferencia de otras enfermedades inflamatorias cutáneas como la psoriasis o la dermatitis atópica, las lesiones iniciales de HS (dinámicas) que consisten en nódulos y abscesos, desencadenan con frecuencia lesiones fistulosas y cicatriciales (estáticas), en

un modelo de progresión que se ha asimilado al de la enfermedad inflamatoria intestinal(8). Estas últimas lesiones son generalmente irreversibles y solo se pueden tratar con cirugía u otras técnicas dirigidas a la destrucción del tejido afecto. Por tanto, el retraso en el diagnóstico no solo aumenta el sufrimiento del paciente, sino que además empeora su pronóstico y disminuye la respuesta al tratamiento(9), un fenómeno que se ha llamado la *pérdida de la ventana de oportunidad*.

Factores predisponentes

Se han identificado diferentes factores predisponentes al desarrollo de la enfermedad(10), entre los que destacan la tendencia genética, la fricción, oclusión o irritación sobre el folículo piloso como consecuencia del roce o la depilación, el tabaquismo, la obesidad y otras alteraciones endocrino-metabólicas (Figura 2). La relación de la enfermedad con algunos alimentos es controvertida. En este trabajo, nos centraremos en las causas evitables o modificables, dejando a un lado las asociaciones genéticas. Los pacientes con HS deben ser informados de estos posibles desencadenantes y se les debe animar a evitarlos o a reducir su exposición a ellos en la medida de lo posible.

Algunos de estos factores desencadenantes constituyen enfermedades en sí mismas, por lo que se prefiere el término “comorbilidades asociadas a la HS”. El tratamiento de algunas de estas comorbilidades como el tabaquismo, la obesidad o el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que están relacionadas con tantos otros problemas de salud, debería considerarse en cualquier situación clínica.



Figura 2. Se han descrito como desencadenantes o causas de la hidradenitis supurativa la disbiosis cutánea, la tendencia genética, la obesidad y otras alteraciones endocrino-metabólicas, en especial la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, la fricción y otras agresiones menores del folículo piloso como el afeitado o la depilación con cera, el tabaquismo y el síndrome de ovario poliquístico. Creado con biorender.com.

El cambio en la flora bacteriana (*disbiosis*), inicialmente identificado como causa primaria del proceso, se considera hoy en día un desencadenante más de la activación inflamatoria, sobre todo de la inmunidad innata (10), pero ya no se considera a la HS como una enfermedad infecciosa. El uso de antisépticos y antibióticos está bien establecido y es una de las medidas terapéuticas más usadas, aunque con frecuencia conduce a mejorías efímeras si no se acompañan de otras medidas terapéuticas.

El *tabaco* se ha implicado tanto en el debut como en el mantenimiento de la inflamación, con un peor pronóstico de la enfermedad a largo plazo en pacientes fumadores(11,12). La nicotina y otros agentes tóxicos presentes en el humo del tabaco se han implicado en la quimiotaxis de los neutrófilos, el aumento del estrés oxidativo, la liberación de citocinas inflamatorias, y la hiperplasia epitelial que contribuye a la oclusión folicular.

La *obesidad*, se asocia al aumento del roce, al aumento de ciertas adipocinas y a la resistencia a la insulina. La resistina y la leptina se han visto incrementadas en los pacientes con HS, y en cambio la adiponectina se ha visto disminuida(13). Estas

adipocinas se han implicado en la propagación de la cascada inflamatoria. Como el tabaco, la obesidad se ha visto implicada no solo en el mantenimiento de la inflamación, sino también como factor iniciador que precede a la HS. En un estudio de cohortes danés se demostró que la obesidad infantil a los 13 años de edad se correlacionaba con la aparición de HS en la edad adulta (*hazard ratio* 2,61)(14).

La *resistencia a la insulina* (así como la presencia de hiperglucemia o diabetes mellitus tipo 2) tiene una prevalencia del 43,4% en pacientes con HS, con una odds ratio del 2,6 respecto a sujetos sin HS, y se ha visto implicada de forma independiente de la obesidad(15). Se cree que podría contribuir a la enfermedad a través de la alteración de la diferenciación y la proliferación de queratinocitos(16). A su vez, ciertas citocinas como la interleucina 1 y la interleucina 6, implicadas en la cascada inflamatoria de la HS, podrían inducir la resistencia a la insulina formando un bucle de activación(17).

Algunos estudios evalúan la relación entre la incidencia y el curso de la enfermedad con ciertos tipos de *dieta* o la evitación de algunos alimentos(18). La mayoría son estudios observacionales, a veces basados en percepciones subjetivas de los pacientes, y tienen baja calidad. No hay evidencia suficiente para recomendar una dieta concreta o la evitación de ciertos alimentos en todos los pacientes con HS.

La contribución de las *hormonas sexuales*, particularmente andrógenos y sobre todo en mujeres, se ha constatado empíricamente con la evidencia de brotes perimenstruales, la asociación de la HS con el SOP, la baja prevalencia de HS antes de la pubertad y un mujeres postmenopáusicas, y la eficacia en la práctica clínica de los anticonceptivos con acción antiandrogénica en mujeres, así como otros antiandrógenos como espironolactona o finasterida(19). Sin embargo, el mecanismo por el que estas alteraciones hormonales contribuyen a la fisiopatogenia de la HS es desconocido.

Por último, la HS se asocia estadísticamente a un *bajo nivel sociocultural*, tanto en Europa como en Estados Unidos(20,21), condición que también incrementa el riesgo de obesidad y tabaquismo(22–24), así como a ciertos hábitos alimentarios. Además, se trata sin duda de un factor que condiciona el acceso al sistema sanitario y que probablemente contribuye de una forma sustancial al retraso en el diagnóstico.

Medidas de gravedad y otras maneras de clasificar la enfermedad

Para orientar el abordaje de la HS y cuantificar la respuesta al tratamiento, existen varios tipos de clasificación y estadificación de la HS. La escala de Hurley(25) fue el primer sistema de clasificación y sigue siendo una medida ampliamente reconocida. Se trata de una escala categórica sencilla, inicialmente ideada para el manejo quirúrgico de la enfermedad. En el grado I de Hurley se producen pápulas, pústulas, nódulos y abscesos. Se trata de lesiones que se resuelven, dejando en ocasiones cicatrices. En el grado II, además de estas lesiones los pacientes desarrollan también trayectos fistulosos, que son sencillos y no se ramifican. En el grado III los trayectos fistulosos se ramifican afectando grandes áreas, con frecuencia unidades anatómicas enteras, que contienen tanto nódulos como abscesos como fístulas. La Figura 3 muestra ejemplos de los tres grados de Hurley.

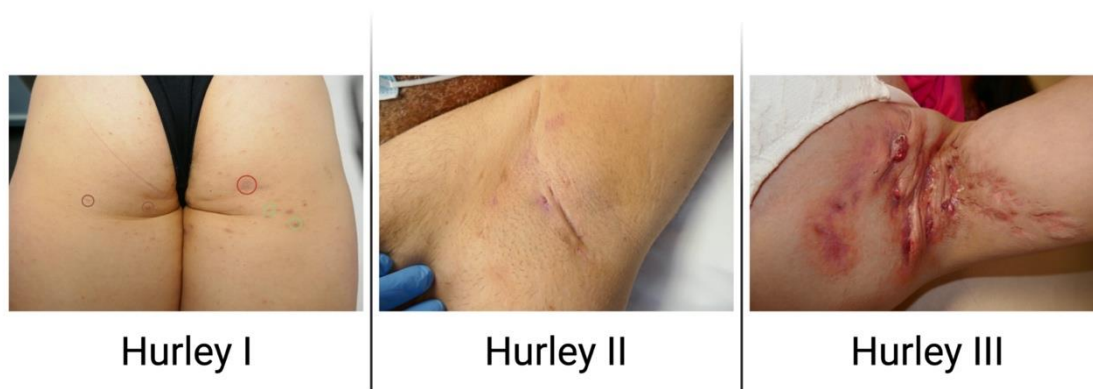


Figura 3. Ejemplos de pacientes en los tres estadios de Hurley. La primera imagen (Hurley I) muestra la presencia de pápulas (círculo marrón), pústulas (círculos verdes) y nódulos (círculo rojo). La imagen central (Hurley II) muestra un túnel junto con algunos nódulos en una axila. La imagen de la derecha (Hurley III) muestra múltiples fistulas interconectadas afectando toda la axila izquierda. Figura creada con biorender.com

En los últimos años, con el advenimiento de las terapias biológicas, en cuyos ensayos clínicos se necesitaban escalas más dinámicas, se han desarrollado sistemas de clasificación cuantitativos que permiten medir los cambios en la gravedad con el tiempo y la respuesta al tratamiento. Existen varias escalas, como las de Sartorius(26) y Sartorius modificada(27), el Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)(28), o la International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)(29). Los ensayos clínicos y estudios que evalúan la eficacia de los tratamientos

usan variables de respuesta dicotómicas o *endpoints* derivados de estas escalas como el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)(30) o el IHS4-55(31).

También se utilizan tanto en investigación como en la práctica clínica escalas que miden la afectación subjetiva del paciente (*patient-reported outcome measures*, PROM)(32), entre las que destaca el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), que es una escala de calidad de vida muy extendida en dermatología en general. A pesar del desarrollo de escalas de calidad de vida más específicas, diseñadas para pacientes con HS, el DLQI sigue siendo la herramienta más extendida para evaluar el impacto de la enfermedad en pacientes con HS(33,34). También se usan con frecuencia escalas numéricas de dolor, prurito y otros síntomas.

Independientemente de la gravedad, existen además múltiples clasificaciones fenotípicas en función del tipo predominante de lesión y la localización(35–39). Se ha demostrado que estos fenotipos asocian una expresión diferencial de citocinas(40) y comportan diferentes riesgos de comorbilidades y complicaciones(41). Algunos expertos defienden que, además de la gravedad, hay que tener en cuenta el fenotipo del paciente a la hora de elegir un tratamiento. En este trabajo, se usará la clasificación de los pacientes por fenotipos según Martorell y colaboradores(37). Esta clasificación clasifica los pacientes en tres grupos. Los pacientes con un fenotipo folicular presentan comedones, algunos nódulos, pocos abscesos y muy pocas fístulas. Los pacientes con un fenotipo inflamatorio se presentan con lesiones inflamatorias intensas con progresión rápida de las lesiones a fístulas con frecuencia profundas y complejas. Por último, los pacientes con un fenotipo mixto parten de un fenotipo folicular y con los años progresan, con aparición de fístulas. Los pacientes candidatos a terapia biológica son los pacientes con fenotipo inflamatorio y mixto(42).

Tratamiento de la hidradenitis supurativa

El tratamiento de la HS se basa en cuatro pilares:

1. Cambios en estilo de vida, tratamiento de la obesidad y tabaquismo si lo hubiera, evitar el roce con uso de ropa holgada y otras medidas higiénicas como evitar el afeitado o el uso de cera depilatoria
2. Tratamiento médico específico

3. Tratamiento quirúrgico de ciertas lesiones, u otras técnicas dirigidas a la lesión
4. Tratamiento de soporte: analgesia y asistencia para las curas

Además, habrá que tener en cuenta la posibilidad de complicaciones raras como la sobreinfección (erisipelas y celulitis), y otras excepcionales como el desarrollo de linfedema secundario o carcinoma escamoso sobre las lesiones.

Existe una necesidad de guías actualizadas para el manejo de la HS. A excepción de la guía de la Sociedad Alemana de Dermatología(43), publicada en 2024, las guías más frecuentemente utilizadas y referenciadas tienen más de 5 años(44–46). Sin entrar en detalles de eficacia, seguridad e indicaciones de cada tratamiento, haremos un resumen de las opciones de tratamiento médico específico y de las técnicas dirigidas a la lesión. Hay que tener en cuenta que, siendo la HS una enfermedad crónica, el tratamiento médico tendrá que prolongarse, en la mayoría de los casos durante semanas o meses, incluso años, y con frecuencia un mismo paciente requerirá de varios tratamientos combinados.

Para el tratamiento médico específico se usan:

- Tratamiento local: clindamicina, antisépticos como la clorhexidina o el triclosán, resorcinol y corticoides tópicos
- Antibióticos: tetraciclinas, clindamicina y otros. Aunque con menos frecuencia, también se usa dapsona. Su indicación se basa no solo en la potencia bactericida si no en su actividad antiinflamatoria intrínseca
- Medicamentos de acción hormonal: metformina, anticonceptivos con progestágeno de acción antiandrogénica u otros antiandrógenos como ciproterona o finasterida. Indicados especialmente en presencia de comorbilidades como la obesidad o el síndrome de ovario poliquístico (SOP), aunque han demostrado eficacia incluso en ausencia de ellas.
- Retinoides: el más usado es la acitretina. Su uso se basa en la disminución de la hiperqueratosis y oclusión folicular, aunque también tienen un efecto inmunomodulador.
- Fármacos biológicos: los biológicos con indicación para la hidradenitis supurativa son el inhibidor del TNF α adalimumab, y los inhibidores de la interleucina 17, recientemente aprobados para la HS: secukinumab y bimekizumab. Fuera de ficha técnica, se usan con frecuencia infliximab, otros

inhibidores de la interleucina 17 y también inhibidores de la interleucina 23 y la interleucina 12/23. Más raramente se usan inhibidores de la interleucina 1, inhibidores de las Janus kinasas, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y otros(47). Existen múltiples moléculas en investigación.

El tratamiento dirigido a la lesión consiste sobre todo en cirugía y otras técnicas o con acción ablativa o antiinflamatoria como diferentes tipos de láser y terapia fotodinámica. Respecto a la cirugía, será necesaria en el momento agudo, en el caso de un absceso, pero sobre todo en lesiones crónicas, fístulas y cicatrices, que persistan a pesar de un tratamiento médico adecuado. Existen varias técnicas descritas cuya indicación depende sobre todo de la extensión de la lesión y de su localización(48). Hay evidencia de que el tratamiento combinado de cirugía y fármacos biológicos no solo es seguro, sino que además permite un mayor control de la enfermedad(49). Otros tratamientos dirigidos a la lesión son la terapia fotodinámica (tópica o intralesional), los corticoides intralesionales, el uso de láser de diodo o de CO₂, la toxina botulínica y otros, revisados recientemente por Pascual y colaboradores(50). En general se trata de tratamientos seguros, aunque, en la mayoría, su eficacia no se ha demostrado en estudios de calidad.

Comorbilidades endocrino-metabólicas asociadas a la hidradenitis supurativa

Este trabajo se centra en el manejo de las alteraciones endocrino-metabólicas asociadas a la HS. Estas son el síndrome metabólico (SM), la obesidad, diabetes mellitus (DM2), dislipemia (DL), hipertensión arterial (HTA) y síndrome de ovario poliquístico (SOP).

La *resistencia a la insulina (RI)* se define como una respuesta glicémica a la insulina inferior a la esperada. No se dispone de criterios diagnósticos validados para esta condición. Se han usado la medición de triglicéridos, colesterol HDL, insulina en ayunas, la ratio insulina/glucosa, la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y, sobre todo en contexto de investigación, el índice HOMA. En el presente estudio se han utilizado determinaciones de insulina, péptido C e índice HOMA (insulina [IU/l] + glucemia [mmol/l] dividido por 22.5) con el fin de explorar su relación con la HS. Su desarrollo se ha relacionado con a la obesidad, la lipodistrofia, el estrés, ciertos medicamentos (corticoides, antirretrovirales, anticonceptivos), embarazo, presencia de anticuerpos anti-insulina, y defectos genéticos o bien anticuerpos que bloquean las vías

de señalización del receptor de insulina. La presencia de RI se ha implicado en el síndrome metabólico con alteraciones del metabolismo glucémico (diabetes o pre-diabetes), enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática e hiperandrogenismo ovárico (SOP).

Existen varias definiciones de SM. Ambas guías de manejo de comorbilidades que hemos citado consideran los criterios definidos previamente en Alberti, et al(51). Se establece el diagnóstico de SM con la presencia de ≥ 3 de los siguientes:

- Perímetro abdominal (PA) ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm in mujeres
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o presencia de tratamiento.
- HDL colesterol < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o presencia de tratamiento
- Tensión arterial (TA) $\geq 130/85$ mmHg o presencia de tratamiento
- Glucosa en ayunas > 100 mg/dL.

El diagnóstico de DL puede establecerse si se cumple uno de los criterios del panel de expertos para la detección, evaluación y tratamiento del colesterol en adultos, tercer informe del programa de educación en colesterol (ATPIII NCEP)(52):

- Colesterol total ≥ 200 mg/dL
- Colesterol LDL ≥ 70 mg/dL si enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica
- Colesterol LDL ≥ 100 mg/dL si insuficiencia renal, DM o presencia de varios factores de riesgo cardiovascular
- Colesterol LDL ≥ 160 mg/dL si bajo riesgo cardiovascular
- Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL
- Triglicéridos ≥ 250 mg/dL

El diagnóstico de *obesidad* se establece por los criterios del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), disponibles en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>:

- Índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; o PA ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm in mujeres

El diagnóstico de DM2 se considera si se cumple uno de los criterios de la Academia Americana de Diabetes (ADA)(53):

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$

- Glucosa basal en plasma ≥ 126 mg/dL
- Síntomas de hiperglucemia con una medida de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier situación
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa.

El diagnóstico de *HTA* se confirma con los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología(54):

- Tensión arterial sistólica (TAS) > 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) > 90 mmHg en dos mediciones consecutivas

Por último, el diagnóstico de *SOP* se puede establecer con la presencia de ≥ 2 de los Criterios de Rotterdam(55):

- Oligo/anovulación
- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- Ovarios poliquísticos visibles en ecografía transvaginal

En el caso de la hidradenitis se ha podido comprobar que la presencia de estas comorbilidades se asocia a un mayor riesgo de mortalidad cuando se compara con un grupo control o incluso con un grupo de pacientes con psoriasis y estas comorbilidades(56). Los pacientes con HS y SM tienen una incidencia dos veces superior de enfermedad cardiovascular y casi cuatro de muerte por infarto agudo de miocardio (IAM)(57,58). Un estudio publicado muy recientemente muestra que, de hecho, independientemente de la presencia de síndrome metabólico, tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular, los pacientes con HS tienen un *Hazard ratio* de 2 para tener un fallo cardíaco, IAM, y eventos tromboembólicos(59). Al ser enfermedades muy prevalentes, el manejo de las comorbilidades endocrino-metabólicas suele recaer en el médico de cabecera. Con la saturación del sistema sanitario, sobre todo a nivel de atención primaria, es fácil que estas enfermedades pasen desapercibidas o no sean correctamente tratadas. La consulta dermatológica constituye un observatorio privilegiado para la detección de estas enfermedades que pueden pasar desapercibidas para el paciente.

Abordaje de las comorbilidades en la consulta de hidradenitis supurativa

En el abordaje multidisciplinar de la HS intervendrán dermatólogos, enfermeras especializadas, cirujanos, internistas, nutricionistas, endocrinólogos y otros especialistas(60). Se han redactado guías para el despistaje de estas comorbilidades en la consulta de HS(61,62). La Tabla 2 resume las recomendaciones establecidas.

Tabla 2: Recomendaciones para el despistaje de comorbilidades en pacientes con hidradenitis supurativa(61,62).

	Prevalencia en HS	Odds ratio	Despistaje recomendado*
Comorbilidades cutáneas			
Acné	4,5-15,2%	1,8-5,1	A, EF
CDCC	9,2%	13,4	A, EF
EP	1,4-2,3%	4,9-5,6	A, EF
PG	0,2-0,4	20	A, EF
Comorbilidades endocrino-metabólicas			
DM2	7,1 - 24,8%	1,43 - 16,8	Glucosa basal en ayunas y/o hemoglobina glicosilada
DL	3,3 - 45,3%	0,6 - 4,56	Lípidos en ayunas.
Obesidad	5,9 - 73,1%	1,7 - 5,88	IMC o el PA
HTA	7,8 - 56,3%	1,19 - 2,14	TA
SM	10,4 - 50,6%	1,53 - 4,46	TA, lípidos y glucosa en ayunas, PA. Ver criterios en texto
SOP	9%	2,14	Criterios de Rotterdam, ver en texto
Comorbilidades inflamatorias			
Enfermedad de Crohn	0,2 - 2%	1,2 - 3,25	A, preguntas dirigidas ⁵⁶ (63): ¿Ha tenido dolor abdominal 3 veces por semana en las últimas 4 semanas?
Colitis Ulcerosa	0,3 - 1,3%	1,3 - 1,8	¿Ha tenido heces con sangre? ¿Ha tenido diarrea (>3 veces al día) durante 7 días consecutivos? ¿Se ha despertado por dolor abdominal o diarrea?
Espondiloartritis	0,3 - 52,5%	1,5 - 9,4	A, pregunta dirigida: ¿tiene dolor o rigidez articular que es mayor por la mañana y mejora a lo largo del día?
Comorbilidades psiquiátricas y hábitos tóxicos			
Depresión	26%	1,3 - 4,8	

Ansiedad	5%	1,7	A, cuestionarios, a criterio del médico (HADS-A, HADS-D, PHQ-2, PHQ-9, GAD-7)
Alcohol	4,2 - 16,6%	0,25 – 1,7	A, cuestionarios, a criterio del médico (CAGE, AUDIT-C)
Tabaco	29,5 - 91,3%	2,1 – 9,4	A

A: anamnesis; CDCC: celulitis disecante del cuero cabelludo; EF: exploración física; EP: enfermedad pilonidal; HS: hidradenitis supurativa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal, SM: síndrome metabólico; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TA: tensión arterial

*En general, se recomienda con una frecuencia anual.

En el caso de la psoriasis, a pesar de que existe evidencia de la implicación de vías inflamatorias y factores predisponentes como la obesidad y el tabaquismo en ambos procesos, la realidad es que los estudios que evalúan su presencia en pacientes con HS son escasos y el despistaje de psoriasis no se menciona en las guías para el abordaje de comorbilidades(61) o directamente se desaconseja(62). Dos estudios publicados prácticamente al mismo tiempo que las guías que se han referenciado, demuestran que, efectivamente, la prevalencia de psoriasis en pacientes con HS es alrededor del 6%, con una *odds ratio* de 3 respecto a la población general(64,65). La presencia de psoriasis en el paciente con HS condiciona sin duda el manejo del paciente con HS, en tanto que, como otras enfermedades inflamatorias, puede precipitar o condicionar el uso de ciertos fármacos biológicos o la evitación de metotrexato u otros inmunosupresores que se usan con frecuencia en psoriasis y no son útiles en HS.

Tratamiento de la obesidad

En este trabajo se va a evaluar la influencia del tratamiento de las comorbilidades endocrinológicas en la evolución de la HS, especialmente la mejoría en la obesidad. Para ello, se van a resumir a continuación las recomendaciones para el tratamiento de la obesidad, independientemente de la presencia de HS u otras comorbilidades asociadas a ella.

La guía para el abordaje clínico integral de la obesidad, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)(66), publicada en el año 2020, establece pautas para su tratamiento con 5 herramientas fundamentales

1. Dieta: la reducción de la ingesta calórica (de 500 a 1000 kcal diarias) debe ser el componente principal de cualquier intervención dietética. Se espera que una dieta consiga la pérdida de alrededor del 5% del peso en 6 meses. Se favorece la recomendación de la dieta mediterránea por ser la más adaptable a nuestro medio y, por tanto, la que garantiza la mayor adherencia. En la guía se mencionan dietas con diferente composición cualitativa, algunas de ellas con capacidad para reducción del peso muy rápida pero más difíciles de mantener a largo plazo y cuyo riesgo cardiometabólico a largo plazo se desconoce.
2. Cambios en estilo de vida: actividad física individualizada (favoreciendo ejercicio aerobio 3 a 5 veces a la semana) e intervención conductual por parte de un equipo multidisciplinar que incluya endocrinólogo, dietistas-nutricionistas, enfermeras, educadores, especialistas en actividad física y psicólogos clínicos. Conlleva un establecimiento de objetivos claros, razonables y enfoques sistemáticos para la resolución de problemas y resoluciones conflictos con la ingesta.
3. Tratamiento farmacológico: proponen el tratamiento con orlistat, bupropion o liraglutida. Indicados en pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ en presencia de complicaciones. Debe ofrecerse a largo plazo dado que la obesidad es una enfermedad crónica, y la suspensión del tratamiento se acompaña de la recuperación ponderal. Ninguno de ellos está financiado.
4. Cirugía de la obesidad: debería ofrecerse a sujetos que presenten un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con complicaciones graves, o bien $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y DM2 tipo 2 con otra complicación grave. Además, el paciente debe cumplir una serie de requisitos, entre los que están la respuesta inadecuada al tratamiento médico, la capacidad de adherencia a los cambios de estilo de vida, la estabilidad psiquiátrica o psicológica, la ausencia de contraindicaciones quirúrgicas o anestésicas importantes, ausencia de enfermedad endocrinológica tratable y el compromiso de no gestación antes de un año tras la cirugía.
5. Tratamientos endoscópicos: se refiere a técnicas ocupantes de espacio (balón gástrico), restrictivos (suturas), causantes de malabsorción, aspirativos y otros. Se consideran como una alternativa, reversible, segura y de menor coste a la cirugía pero sus efectos son transitorios y no hay estudios a largo plazo.

Tras la publicación de esta guía se han aprobado semaglutida y tirzepatida para tratar la obesidad. Los arGLP1 disponibles actualmente para el tratamiento de la obesidad son semaglutida, liraglutida y tirzepatida. Tienen efecto a nivel gastrointestinal, enlenteciendo el vaciado gástrico y promoviendo la secreción de insulina, y también a nivel del sistema nervioso central disminuyendo el apetito y aumentando la sensación de saciedad. Semaglutida se ha mostrado más efectiva y eficiente que liraglutida para el tratamiento de la obesidad(67,68). La reducción de peso a las 68 semanas de tratamiento con semaglutida 2,4 mg en los ensayos clínicos ha sido superior al 5% en el 86,6%, superior al 10% en el 75,3% y superior al 15% en el 55,8%(69). Además, semaglutida ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad en comparación con placebo(70). La semaglutida 2,4 mg se ha comercializado muy recientemente en España, a raíz de la aprobación de la indicación para la obesidad. Anteriormente solo la dosis de 1 mg estaba disponible, con indicación para la DM2, aunque en los últimos 2 años ha habido un importante problema de disponibilidad en las farmacias debido a la alta demanda.

Hipotesis

La obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 influyen en la presentación clínica de la HS y su tratamiento puede contribuir a un mejor control de la enfermedad.

Objetivos

1. El **objetivo principal** de este trabajo es cuantificar el impacto de las comorbilidades metabólicas en la gravedad de la HS medida con escalas objetivas (IHS4) y PROM (DLQI y escala numérica de dolor y prurito), y en la localización de las lesiones.

Los **objetivos secundarios** son:

2. Valorar el impacto de las comorbilidades en la respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses.
3. Valorar la influencia del tratamiento de la obesidad sobre la HS.
4. Estudiar la eficacia y seguridad de la metformina y los análogos de GLP1 en nuestra cohorte de pacientes.

Métodos

Tipo de estudio, fuente de los datos y criterios de inclusión y exclusión

Este es un estudio observacional, en práctica clínica real, que se ha llevado a cabo en la consulta monográfica de HS en el Hospital Universitari Son Espases (HUSE), en Palma, Mallorca. El estudio tiene cuatro partes:

1. Una primera parte en forma de estudio transversal, que cuantifica la presencia de comorbilidades y su influencia en la gravedad de la enfermedad.
2. Una segunda parte tipo estudio de casos y controles, en la que se ha investigado la influencia de las comorbilidades y las medidas terapéuticas adoptadas en el alcance de la respuesta terapéutica a los 6 meses desde el registro.
3. Una tercera parte prospectiva, en la que se comparan los pacientes obesos que pierden $\geq 5\%$ del peso a lo largo del seguimiento con los que pierden $< 5\%$ y se analiza la influencia de la pérdida de peso en la evolución de la HS a lo largo de los primeros 6 meses.
4. Una cuarta parte en la que se analiza la eficacia, seguridad y supervivencia de metformina y análogos de GLP1 en la cohorte de estudio.

El reclutamiento de los pacientes se ha llevado a cabo mediante un registro desde octubre de 2021 hasta mayo de 2024 en la consulta monográfica de HS del Hospital Universitari Son Espases (HUSE). Para este trabajo se han incluido todos los pacientes que ha accedido a participar en el registro, siempre que se haya confirmado la presencia de HS, independientemente de la edad, el tiempo de evolución, la gravedad y otras características clínicas. No se han previsto criterios de exclusión. En el HUSE, existe consulta monográfica de HS desde 2019. Sin embargo, el registro de los pacientes empezó en octubre de 2021. Por tanto, algunos pacientes incluidos en el registro ya estaban previamente atendidos en la unidad.

La consulta de HS se lleva a cabo un día a la semana en las consultas externas de dermatología del HUSE. Se trata de una consulta especializada a la que se derivan pacientes desde otras consultas de Dermatología, así como de los Servicios de Cirugía General, Cirugía Plástica, Urología, Ginecología y otros. Al ser la única consulta

monográfica de la Comunidad Autónoma y contar con consulta multidisciplinar y comité quirúrgico multidisciplinar de HS, se valoran, asimismo, pacientes de otros centros hospitalarios que son derivados. Cada semana, se visitan un total de 15-20 pacientes, incluyendo 2-3 primeras visitas.

En la consulta participan de forma habitual un médico dermatólogo y un auxiliar de enfermería. Además, de forma quincenal, se añade un médico endocrinólogo, que permanece en la consulta durante 2 horas. Acuden a esta consulta conjunta los pacientes previamente valorados por el dermatólogo, que presentan obesidad, diabetes u otros trastornos hormonales o metabólicos, que no estén en seguimiento o tratamiento por endocrinología. La consulta cuenta con aparataje para tomar la tensión arterial, medidas antropométricas (talla, peso y PA), ecografía con sonda lineal de 18 mHz y material para drenaje de abscesos y curas que se realizan durante la consulta.

Descripción de las variables recogidas

Las variables que se registran se han seleccionado en base a las guías clínicas de manejo de la enfermedad(71), de las comorbilidades(61,62), y el Registro Europeo de HS(72). Para la recogida de datos, se han diseñado en Microsoft Access dos formularios:

1. Formulario Censal.

- a. Recoge los datos fijos de los pacientes como el número de caso, fecha de inclusión, fecha de nacimiento, sexo, altura, fenotipo según Martorell et al.(37), antecedentes familiares de HS, antecedentes personales (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, ansiedad y/o depresión, enfermedad inflamatoria intestinal, artropatía inflamatoria, enfermedad pilonidad, resistencia a la insulina, psoriasis, acné) y tratamientos usados con anterioridad al registro.
- b. Las comorbilidades se considerarán presentes cuando:
 - i. El paciente así lo refiera en la anamnesis dirigida. En casos como el acné u otras enfermedades inflamatorias, se considerarán tanto enfermedades activas como las que no estén activas en el momento del registro.

- ii. El paciente está tomando medicación para aquella indicación.
 - iii. La exploración física y la realización de pruebas complementarias lo confirmen, de acuerdo con los criterios enumerados en la introducción.
- c. Respecto a la presencia de resistencia a la insulina (RI), la insulinemia, péptido C e índice HOMA se han medido en pacientes no diabéticos que fueran a iniciar metformina como prueba basal, o bien que presentaran obesidad, signos de hiperandrogenismo o signos cutáneos de resistencia a la insulina como acantosis nigricans. Los pacientes con diagnóstico de DM2 no se consideran. Se considera que el paciente presenta RI cuando se confirma una insulinemia $>25 \mu\text{UI/mL}$ o bien un péptido C $>4,40 \text{ ng/mL}$ o bien un índice HOMA $>3,8$.
- d. Respecto al diagnóstico SM, se ha generado una variable calculada para cada paciente con las variables de la tabla censal y de la primera visita. Se considera en este trabajo que el paciente tiene SM si cumple ≥ 3 de los siguientes criterios:
 - i. PA $\geq 94 \text{ cm}$ en varones o $\geq 80 \text{ cm}$ in mujeres en primera visita
 - ii. Presencia de dislipemia establecida
 - iii. Presencia de HTA establecida
 - iv. Presencia de DM2 o bien RI
- e. Respecto a la obesidad, se ha tenido en cuenta la obesidad medida por el IMC ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) y por perímetro abdominal ($\geq 102 \text{ cm}$ en varones, ≥ 88 en mujeres) medidos en la primera visita
- f. Este formulario contiene también la localización de las lesiones que se recogen como variables booleanas: afectación axila izquierda, axila derecha, ingle izquierda (incluye escroto izquierdo o labio vulvar izquierdo), ingle derecha (incluye escroto derecho y labio vulvar derecho), zona glútea y perianal, zona del hipogastrio y pubis, zona perimamaria.
- g. Se calcula el número de áreas afectas sumando las áreas anteriores.

2. Formulario de Visita.

- a. Recoge el número de caso y la fecha de visita, consumo de tabaco (número de cigarrillos al día) y alcohol (nunca, ocasional, diario), puntuación de síntomas (dolor y picor) en escalas numeradas del 0 (ausencia de síntoma) al 10 (máxima intensidad del síntoma), puntuación en la escala DLQI(73), disponible en el Anexo II, peso (en kg), perímetro abdominal (en cm) y exploración física sistemática con recuento de lesiones (número de nódulos no inflamatorios, número de nódulos inflamatorios, número de abscesos y número de fístulas no drenantes, número de fístulas drenantes) y tratamiento pautado (anticonceptivo, metformina, otro tratamiento endocrinológico, cirugía, antibiótico, dapsona, isotretinoína, acitretina, adalimumab, ustekinumab, inhibidor de la IL17, otro biológico, terapia fotodinámica convencional, terapia fotodinámica intralesional, dieta, corticoide intralesional, análogo del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1), otros tratamientos), tanto si se mantiene como si se indica por primera vez.
- b. En el caso de diagnosticarse una comorbilidad durante el seguimiento se registra en la tabla censal, pudiéndose añadir un comentario en el formulario de visita del día que se registra.
- c. El Anexo III muestra las dietas que se han facilitado, según criterio del endocrinólogo en base a las necesidades calóricas de cada paciente.
- d. Se calculan varias variables derivadas en cada visita:
 - i. En cada visita se calcula de nuevo el IMC con el nuevo peso.
 - ii. El recuento de lesiones permite calcular en cada visita el IHS4(29), que consiste en la suma de las lesiones inflamatorias ponderadas según el tipo de lesión (número de nódulos inflamatorio x1 + número de abscesos x 2 + número de fístulas drenantes x 3).
 - iii. Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se usan dos objetivos o “*endpoints*” dicotómicos que surgen de comparar recuentos de lesiones inflamatorias al inicio del seguimiento o del tratamiento y al final del periodo de tiempo que se establezca, en este estudio al cabo 6 meses de seguimiento. El HiSCR(30) se cumple si se ha obtenido la reducción del número de nódulos inflamatorios a la

mitad sin aumentar el número de fístulas drenantes. El IHS4-55(31) se cumple si se ha reducido el recuento IHS4 un 55%.

Aspectos éticos

El Registro de Hidradenitis Suppurativa del Hospital Universitari Son Espases (RegHiS-HUSE) se aprobó por el Comité de Ética de les Illes Balears (CEI-IB) en septiembre de 2021 (Código CEI: IB 4602/21 PI9). Se han registrado de forma consecutiva todos los pacientes que acuden a la consulta monográfica de HS, previa firma el consentimiento informado. En el caso de que se tratara de un menor de edad o bien de una persona con alguna discapacidad que impidiera la comprensión del documento se ha solicitado el consentimiento de los padres o tutores legales. Asimismo, se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes a los que se les han tomado imágenes clínicas. Se adjuntan la hoja de información al paciente y el modelo de consentimiento informado para la inclusión en el Registro en el Anexo I.

Análisis estadístico

En la primera parte se evalúa la presencia de comorbilidades endocrinológicas en todos los pacientes incluidos en el registro en la primera visita. Se ha realizado un estudio descriptivo para el cálculo de proporciones en el caso de variables categóricas y medias con desviación estándar (DE) en el caso de datos cuantitativos. Se analiza la asociación entre las variables con la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones, la t de Student o ANOVA para comparación de medidas cuantitativas entre categorías, y el test de correlación de Pearson para analizar la correlación entre variables cuantitativas. Se consideran estadísticamente significativos valores de “p” $<0,05$. Para evaluar el impacto de las comorbilidades en la gravedad de la HS se comparan las medidas de gravedad (Hurley, IHS4, DLQI) en primera visita entre los sujetos con o sin la comorbilidad con una t de Student. También se analiza la asociación de las comorbilidades con la localización de las lesiones con la prueba χ^2 .

En la segunda parte se ha evaluado el impacto de las comorbilidades sobre la HS incluyendo solo a los pacientes que tengan al menos 6 meses de seguimiento. Mediante modelos de regresión logística, se evalúa la influencia de las características de la enfermedad y las comorbilidades en la respuesta terapéutica medida por HiSCR e IHS4-55 a los 6 (+/-2) meses de seguimiento.

En la tercera parte se ha evaluado la influencia de la mejoría en la obesidad en el curso de la enfermedad. Se incluyen solo pacientes obesos, con un seguimiento mínimo de 6 meses. De forma análoga a la parte anterior, se estudia la relación de las variables clínicas, las comorbilidades y los tratamientos con alcanzar una pérdida de peso $\geq 5\%$ mediante regresión logística, y por otra parte si esta pérdida de peso se asocia a una mejoría de la enfermedad cutánea.

En la cuarta parte, se estudian el uso de metformina y de arGLP1. Además de valorar su eficacia y seguridad, se realizan curvas de Kaplan-Meier para analizar su supervivencia. Para comparar supervivencias entre subgrupos de pacientes, se utiliza la prueba de Mantel-Cox (test Log-Rank). Además, se describe la actividad llevada a cabo en la consulta conjunta dermatología-endocrinología.

Para el análisis estadístico se ha usado Stata versión 17. Para la realización de gráficos y figuras se ha usado Stata versión 17 y biorender.com.

Resultados

Presencia de comorbilidades endocrinológicas en los pacientes con hidradenitis supurativa y su relación con la gravedad en su primera visita

Tras 32 meses de reclutamiento, se registraron 397 pacientes (52,9% mujeres). A la primera visita, la media de edad fue de 39,1 años (desviación estándar, DE 14,3, rango 9,7-82). En la primera visita, 173 (43,6%) pacientes presentaban un estadio I de Hurley, 184 (46,4%) Hurley II y 40 (10,1%) Hurley III. El IHS4 medio fue de 4,6 (DE 7,5, rango 0-62). La Tabla 3 muestra la relación del grado de Hurley de los pacientes con el resto de las características de la enfermedad en el momento del registro.

Tabla 3. Medidas de gravedad y otras características de la enfermedad a la primera visita.

	Total	Hurley 1	Hurley 2	Hurley 3	p
N (%)	397 (100)	173 (43,6)	184 (46,4)	40 (10,1)	
Sexo masculino (%)	187 (47,1)	61 (35,3)	98 (53,3)	28 (70)	<0,001
Sexo femenino (%)	210 (52,9)	112 (64,7)	86 (46,7)	12 (30)	
Historia familiar (%)	192 (49,0)	83 (48,0)	89 (49,2)	20 (52,7)	NS
Edad media de inicio de la HS (DE)	22,7 (11,4)	22,8 (12,1)	22,5 (10,8)	23,7 (10,5)	NS
Edad media al registro (DE)	39,1 (14,3)	36,1 (13,0)	40,3 (15,0)	46,3 (13,4)	<0,001
Duración media (DE)	16,3 (12,9)	13,4 (10,8)	17,8 (13,7)	22,6 (14,5)	<0,001
Fenotipo folicular (%)	224 (56,4)	145 (83,8)	79 (42,9)	0 (0)	<0,001
Fenotipo mixto (%)	55 (13,8)	13 (7,5)	39 (21,2)	3 (7,5)	
Fenotipo inflamatorio (%)	118 (29,7)	15 (8,7)	66 (35,9)	37 (92,5)	
Media (DE) IHS4	4,6 (7,5)	1,1 (1,7)	5,0 (5,1)	17,3 (14,9)	<0,001
Media (DE) DLQI	7,7 (7,4)	5,7 (6,2)	8,9 (7,7)	10,6 (8,5)	<0,001
Media (DE) NRS dolor	3,2 (3,4)	2,2 (3,2)	3,9 (3,3)	4,6 (3,7)	<0,001
Media (DE) NRS prurito	3,3 (3,3)	2,7 (3,0)	3,7 (3,4)	4,1 (3,4)	0,004
Media (DE) número de áreas afectas	3,5 (1,8)	2,9 (1,5)	3,6 (1,8)	4,9 (1,8)	<0,001
Afectación axilas (%)	229 (57,7)	80 (46,2)	117 (63,6)	32 (80)	<0,001
Afectación ingles (%)	285 (71,8)	122 (70,5)	131 (71,2)	32 (80)	NS
Afectación glútea o perianal (%)	243 (61,2)	95 (54,9)	112 (60,9)	36 (90)	<0,001
Afectación hipogastrio o pubis (%)	117 (29,5)	42 (24,3)	56 (30,4)	19 (47,5)	0,014
Afectación perimamaria (%)	63 (15,9)	23 (13,3)	33 (17,9)	7 (17,5)	NS
Afectación de otras localizaciones (%)	71 (17,9)	20 (11,6)	36 (19,6)	15 (37,5)	<0,001

DE: desviación estándar; HS: hidradenitis supurativa; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; DLQI: Dermatology Quality of Life Index; NRS: Numeric Rating Scale; NS: no significativo

La edad en la primera visita y también la duración de la enfermedad fueron mayores en los estadios más avanzados ($p < 0,001$). La Figura 4 muestra en un diagrama de caja como la edad de inicio es similar entre estadios y en cambio la edad en la primera visita es mayor en pacientes con Hurley II y con Hurley III. Aunque se han incluido pacientes que ya estaban en seguimiento, este dato podría indicar que el retraso en la identificación del paciente y su derivación conlleva efectivamente una mayor progresión.

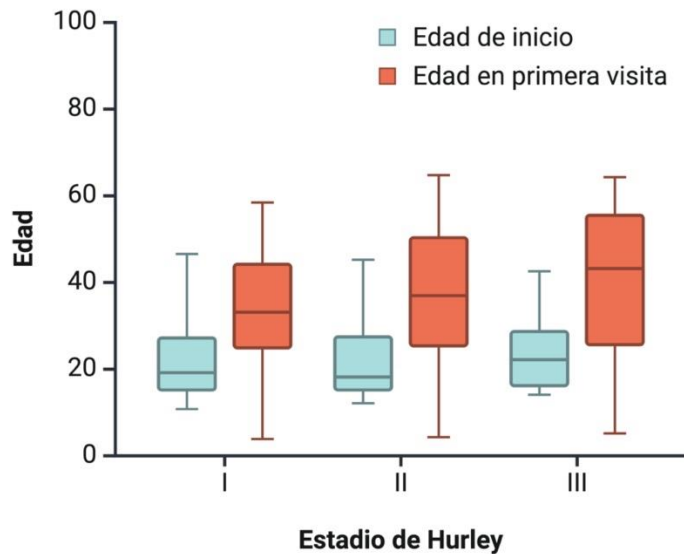


Figura 4. Diagrama de caja que muestra como la edad de inicio referida por el paciente (en azul) fue similar en los tres estadios de Hurley, en cambio la edad en primera visita (en rojo) fue mayor en los pacientes con grados II y III de Hurley. La duración de la enfermedad en el momento del registro (edad en 1ª visita – edad de inicio) fue mayor en pacientes con estadios más avanzados de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Figura creada con biorender.com

Por sexos, las mujeres fueron de media 6 años más jóvenes en el momento del registro (36,3 años *versus* 42,3 años, $p < 0,001$). Los hombres presentaban mayor proporción de Hurley II (52,4% *versus* 41,0%) y sobre todo III (15,0% *versus* 5,7%), $p < 0,0001$. El IHS4 medio también fue mayor en varones (5,6) que en mujeres (3,6), $p = 0,007$. Sin embargo, las escalas PROM no difirieron entre sexos de forma significativa. La duración de la enfermedad (edad al registro – edad al inicio de los síntomas) fue de 16,3 años de media, algo menor en mujeres (15,2 años) que en hombres (17,6 años), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,063$). Las mujeres tuvieron mayor afectación de ingles (79,1% *vs* 63,6%, $p = 0,001$) y perimamaria (24,3 *vs* 6,4%, $p > 0,001$), y los hombres mayor afectación de glúteos (71,1 *vs* 52,4%, $p > 0,001$) y de “otras localizaciones” o localizaciones atípicas (24,6 *vs* 11,9, $p = 0,001$).

La prevalencia de comorbilidades entre los pacientes fue muy elevada y además algunas se correlacionaron con la gravedad. La Tabla 4 muestra, además de la frecuencia de cada una, su asociación con el grado de Hurley en la primera visita.

Tabla 4. Presencia de comorbilidades y su relación con el grado de Hurley de los pacientes.					
	Total	Hurley 1	Hurley 2	Hurley 3	p
N (%)	397 (100)	173 (43,6)	184 (46,4)	40 (10,1)	
Fumador o exfumador (%)	312 (78,6)	128 (74,0)	151 (82,1)	33 (82,5)	NS
Fumador activo (%)	229 (57,8)	94 (54,7)	110 (59,8)	25 (62,5)	NS
IMC $\geq$ 30 kg/m ² (%)	146 (36,8)	49 (28,3)	80 (43,5)	17 (42,5)	0,009
IMC $\geq$ 40 kg/m ² (%)	31 (7,8)	10 (5,8)	29 (9,8)	3 (7,5)	NS
Obesidad abdominal (%) *	172 (43,3)	57 (33,0)	92 (50,0)	23 (57,5)	0,001
Acné (%)	193 (48,9)	90 (52,0)	84 (45,9)	19 (48,7)	NS
Psoriasis (%)	31 (10)	9 (6,4)	16 (11,6)	6 (19,4)	NS
EP (%)	103 (26,1)	31 (17,9)	48 (26,2)	24 (61,5)	<0,001
SOP (%) †	38 (18,2)	23 (20,5)	14 (16,3)	1 (9,1)	NS
DM2 (%)	42 (10,6)	10 (5,8)	27 (14,7)	5 (12,5)	0,022
RI (%) ‡	27 (23,4)	9 (21,4)	14 (25,0)	3 (23,1)	NS
DL (%)	51 (12,9)	20 (11,6)	26 (14,1)	5 (12,5)	NS
HTA (%)	56 (14,1)	16 (9,3)	33 (17,9)	7 (17,5)	NS
SM (%)	294 (74,1)	133 (76,9)	132 (71,7)	28 (72,5)	NS
Depresión o ansiedad (%)	68 (17,1)	25 (14,5)	35 (19,0)	8 (20,0)	NS
EII (%)	5 (1,3)	3 (1,7)	1 (0,5)	1 (2,5)	NS
EIA (%)	10 (2,5)	4 (2,3)	5 (2,7)	1 (2,5)	NS

DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EIA: enfermedad inflamatoria articular; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EP: enfermedad pilonidal; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); NS: no significativo; RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SM: síndrome metabólico

*Definida por perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres en primera visita

† La presencia de SOP se calcula solo en mujeres (n = 209, 52,9% de total)

‡ La RI se ha medido solo en 111 pacientes (28% del total)

Respecto al tabaco, como muestra la Tabla 4, no hubo diferencias en la gravedad medida por Hurley ni tampoco por IHS4 ni en PROM, salvo en NRS de prurito, siendo algo mayor la puntuación en fumadores (3,6 vs 2,9, $p=0,025$), aunque con escasa relevancia clínica. Respecto al efecto de la dosis, entre los fumadores hubo una tendencia a un mayor IHS4 en primera visita en los que referían fumar $\geq$ 10 cigarrillos al día (4,6 vs 3,7 si fuma < 10) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias en Hurley ni en fenotipo por dosis de tabaco.

La Figura 5 muestra como la obesidad, medida tanto por IMC como por PA, tuvo influencia en la gravedad tanto por Hurley como IHS4, aunque no por PROM. El IMC se correlacionó con el IHS4 inicial de forma estadísticamente significativa (coeficiente de correlación $r=0,19$, $p<0,001$), así como también el PA ($r=0,22$, $p<0,001$). Como se

puede ver en la Figura 6, al introducir el sexo en el modelo, esta relación es más fuerte en el sexo masculino, con un mayor coeficiente de determinación (R^2). La correlación del IHS4 inicial con el perímetro abdominal en mujeres pierde significación estadística.

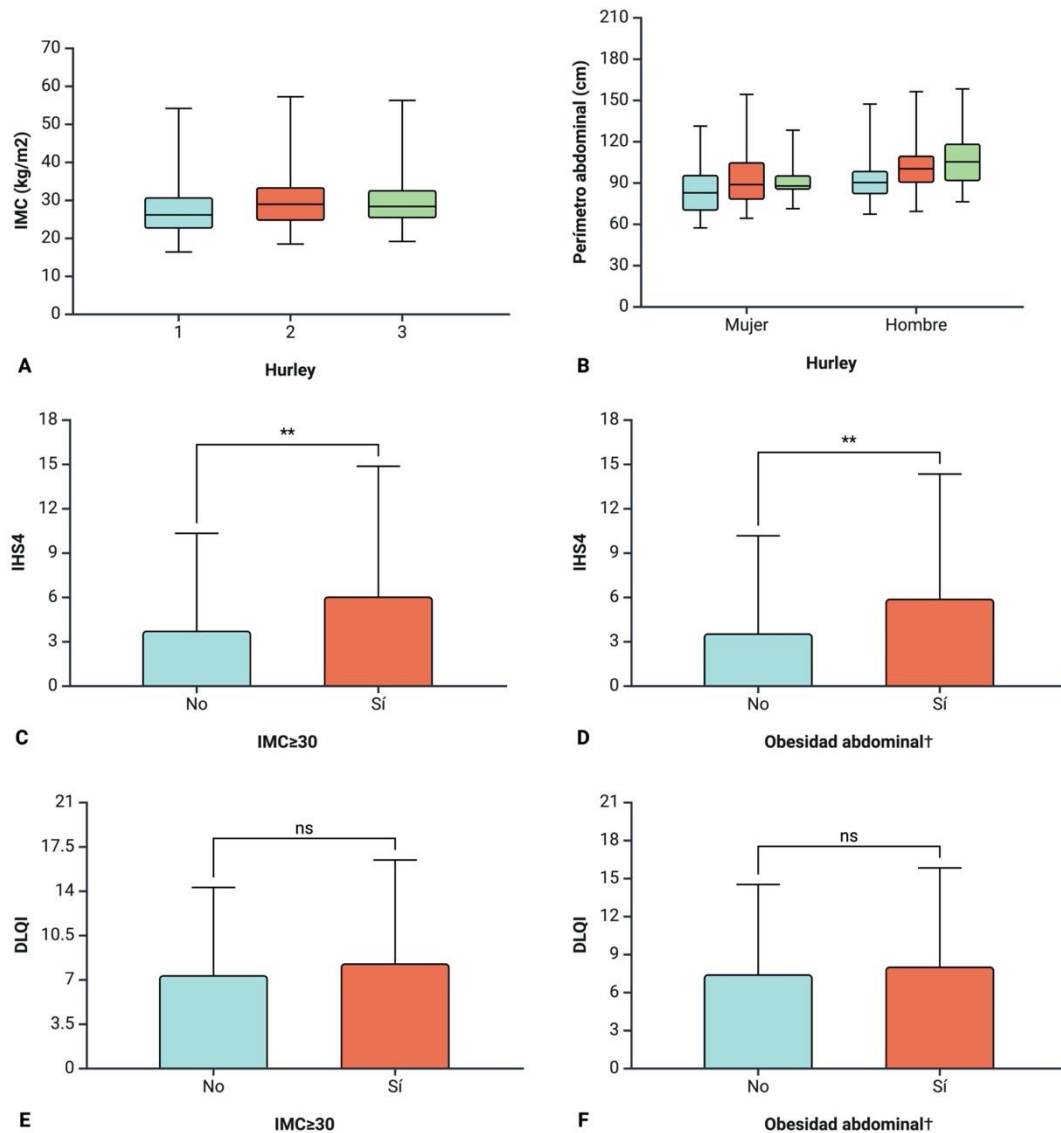


Figura 5. **A:** diagrama de caja que muestra la distribución del índice de masa corporal (IMC, media y desviación estándar) en función del estadio de Hurley ($p < 0,001$). **B:** diagrama de caja que muestra la distribución del perímetro abdominal en mujeres y en hombres con relación al estadio de Hurley ($p < 0,001$). **C y D:** media (caja) y desviación estándar (bigote) del IHS4 en primera visita en pacientes con o sin obesidad medida por IMC ($p = 0,003$) y por perímetro abdominal ($p = 0,002$). **E y F:** media (caja) y desviación estándar (bigote) del DLQI en primera visita en pacientes con o sin obesidad medida por IMC o por perímetro abdominal (sin significación estadística). Figura creada con biorender.com

IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); DLQI: Dermatology Quality of Life Index, ns: no significativo; ** $p < 0,01$

†La obesidad abdominal se establece con un perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres.

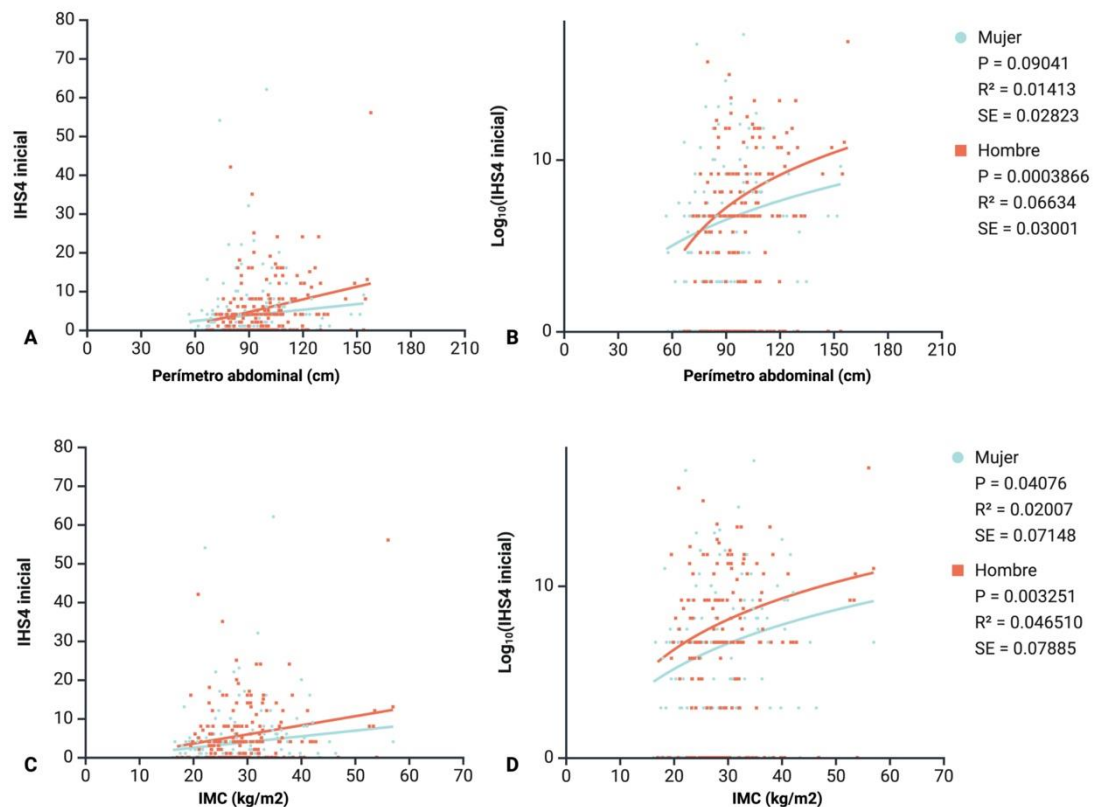


Figura 6. A: diagrama de dispersión con recta de regresión que muestran la correlación entre el perímetro abdominal y el IHS4 en primera visita en hombres (en rojo) y en mujeres (en azul). B: la relación y las diferencias entre hombres y mujeres se pueden apreciar mejor al transformar el IHS4 a una escala logarítmica. La correlación es estadísticamente significativa solo en hombres. C: diagrama de dispersión con recta de regresión que muestran la correlación entre el IMC y el IHS4 en primera visita en hombres (en rojo) y en mujeres (en azul). D: la correlación se aprecia mejor al transformar el IHS4 a una escala logarítmica. En este caso, la correlación es estadísticamente significativa en ambos sexos. Figura creada con biorender.com

IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²)

La obesidad (tanto por IMC como por PA) tuvo relación con la localización de las lesiones, como muestra la Tabla 5. También tuvo relación con el número de áreas afectas (4,1 en personas obesas vs 3,1, $p < 0,001$). Además, un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ se relacionó con la presencia de psoriasis (17,0% vs 6,1%, $p = 0,002$), con EP (32,4% vs 22,4%, $p = 0,029$), con DM2 (19,9% vs 5,2%, $p < 0,001$), con RI (39,6% vs 8,6%, $p < 0,001$), con DL (21,2% vs 8,0%, $p < 0,001$), HTA (26,0% vs 7,2%, $p < 0,001$) y con ansiedad/depresión (24,0% vs 13,2%, $p = 0,006$). El hecho de que los pacientes obesos tenían una mayor edad en el momento del registro (42,7 vs 37,0 años, $p < 0,001$) y una mayor duración de la enfermedad (18,6 vs 15,0 años, $p = 0,009$) podría explicar parte de las diferencias observadas.

Tabla 5. Diferencia en la localización de las lesiones según obesidad por índice de masa corporal y según perímetro abdominal

	IMC $\geq$ 30 kg/m ²		Obesidad abdominal*	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Axilas	3,05 (1,96-4,76)	<0,001	2,05 (1,36-3,10)	0,001
Ingles	1,76 (1,10-2,85)	0,019	1,82 (1,15-2,88)	0,010
Glúteo/perianal	0,82 (0,54-1,24)	NS	1,13 (0,75-1,69)	NS
Hipogastrio/pubis	2,04 (1,31-3,17)	0,002	2,47 (1,59-3,84)	<0,001
Perimamaria	2,72 (1,57-4,70)	<0,001	3,73 (2,08-6,67)	<0,001
Otra localización	1,23 (0,73-2,08)	NS	1,02 (0,61-1,71)	NS

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal (IMC $\geq$ 30 kg/m²); NS: no significativo

* La obesidad abdominal se establece con un perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres.

La presencia de DM2 se asoció también a una mayor edad en la primera visita (50,7 vs 37,7 años, $p<0,001$), a una mayor duración de la enfermedad (22,5 vs 15,6 años, $p=0,001$) y a una mayor frecuencia de Hurley II (63,4% vs 44,4% en no diabéticos) y III (12,2 vs 9,8) con una $p=0,022$. Sin embargo, no hubo diferencias en IHS4, PROM, en la localización de las lesiones, ni en el número de áreas afectas entre pacientes diabéticos y no diabéticos. La DM2 se asoció a una mayor frecuencia de fenotipo mixto (26,2% vs 12,4%), sin diferencias remarcables en los otros fenotipos. El 69,1% de los diabéticos tenían un IMC $\geq$ 30 kg/m². Además de la obesidad, la DM2 se asoció a la HTA (42,9% vs 5,3%, $p<0,001$), DL (37,3% vs 6,7%, $p<0,001$), SM (13,8% vs 1%, $p<0,001$), mayor presencia de depresión/ansiedad (17,7% vs 9,1%, $p=0,039$) y una tendencia a mayor presencia de psoriasis (19,4% vs 9,3%, $p=0,081$). La RI, en cambio, no se relacionó de forma significativa con otras comorbilidades esperadas como HTA, DL o SOP, aunque sí con psoriasis (30% vs 5,4%, $p=0,003$).

La EP se relacionó con un mayor Hurley III (23,3% en pacientes con EP vs 5,1% en pacientes sin EP), con un mayor IHS4 en primera visita (7,2 vs 3,6, $p<0,001$) y con una mayor extensión de la enfermedad con mayor número de áreas afectas (4,1 vs 3,2, $p<0,001$). Además de relacionarse con la obesidad como hemos visto antes, la EP se relacionó con el sexo masculino (afectando el 39,8% de los hombres vs 13,9% de mujeres, $p<0,001$), con un fenotipo inflamatorio (37,9% vs 27,1%, $p=0,035$) y con el antecedente de tabaquismo presente o pasado (29,0% vs 15,3%, $p=0,011$). La presencia de EP se relacionó no solo con lesiones en área glútea (40,3% vs 3,9%, $p<0,001$), sino

también en axilas (31,7% vs 18,5%, $p=0,003$). Ninguna comorbilidad, ni siquiera las que se relacionaron con una mayor gravedad de la HS ni tampoco las comorbilidades psiquiátricas, tuvo impacto sobre los PROM de forma estadísticamente significativa.

Para confirmar la influencia de los factores relacionados con la gravedad, se construyeron dos modelos de regresión. En primer lugar, se investigaron las variables relacionadas con el estadio de Hurley. Con el fin de facilitar la interpretación del modelo y la aplicabilidad clínica, se agruparon los pacientes con grado II y III para diferenciar el paciente más leve del paciente moderado/grave bioelegible y principal subsidiario de cirugía. Se usó el método de exclusión por pasos, y se testaron las variables relacionadas con la gravedad: sexo, duración de la enfermedad, fenotipo, localización de las lesiones, número de áreas afectas, obesidad (por IMC y por PA), presencia de DM2 y presencia de EP. La Tabla 6 muestra el modelo resultante con las variables que se incluyeron y la medida de asociación para cada variable.

Tabla 6. Resultado del análisis bivalente y multivalente para determinar qué variables se asocian a un grado II y III de Hurley

	Análisis bivalente			Análisis multivalente		
	OR	IC95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,36	1,57-3,55	<0,001		NS	
Duración de la enfermedad	1,03	1,02-1,05	<0,001	1,04	1,02-1,06	<0,001
Fenotipo Mixto vs Folicular	5,93	3,00-11,70	<0,001	5,13	2,49-10,59	<0,001
Fenotipo Inflamatorio vs Folicular	12,60	6,87-23,13	<0,001	14,95	7,84-28,53	<0,001
Axilas	2,31	1,54-3,47	<0,001		NS	
Ingles		NS			NS	
Glúteo/perianal	1,60	1,06-2,40	0,024		NS	
Hipogastrio	1,57	1,01-2,45	0,047		NS	
Perimamaria		NS			NS	
Otras localizaciones	2,26	1,28-3,95	0,004			
Número de áreas afectas	1,36	1,20-1,53	<0,001	1,28	1,11-1,49	0,001
IMC$\geq$30 kg/m²	1,93	1,27-2,95	0,002		NS	
Obesidad abdominal*	2,18	1,42-3,24	<0,001		NS	
DM2	2,72	1,30-5,69	0,008	2,67	1,13-6,32	0,026
EP	2,20	1,36-3,55	0,001		NS	

DM2: diabetes mellitus tipo 2; EP: enfermedad pilonidal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: *Odds ratio*

* Definida por perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm in mujeres en primera visita

Del mismo modo, se investigaron las variables relacionadas con el IHS4 en la primera visita mediante un modelo de regresión logística. La Tabla 7 muestra los resultados obtenidos para las variables con significación estadística. En este caso, ni la duración ni la presencia de DM2 mostraron significación estadística.

Tabla 7. Resultado del análisis bivalente y multivalente para determinar qué variables se asocian a un mayor IHS4 en primera visita

	Análisis bivalente			Análisis multivalente		
	Coefficiente	IC95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,02	0,55-3,51	0,007		NS	
Fenotipo Mixto vs Folicular	1,82	-0,19-3,83	0,075	0,97	-0,93-2,87	0,316
Fenotipo Inflamatorio vs Folicular	7,65	6,14-9,15	<0,001	6,72	5,29-8,16	<0,001
Axilas	3,52	2,06-4,99	<0,001		NS	
Ingles	1,05	-0,60-2,70	0,211	-1,97	-3,53-(-0,41)	0,013
Glúteo/perianal	3,37	1,88-4,86	<0,001		NS	
Hipogastrio	2,53	0,92-4,15	0,002		NS	
Perimamaria	2,34	0,31-4,36	0,024		NS	
Otras localizaciones	5,71	3,84-7,58	<0,001		NS	
Número de áreas afectas	1,59	1,20-1,98	<0,001	1,63	1,23-2,04	<0,001
IMC$\geq$30 kg/m²	2,23	0,70-3,76	0,004		NS	
Obesidad abdominal*	2,34	0,86-3,83	0,002		NS	
EP	3,55	1,89-5,22	<0,001		NS	

DM2: diabetes mellitus tipo 2; EP: enfermedad pilonidal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal; OR: *Odds ratio*

* Definida por perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres en primera visita

Influencia de las comorbilidades endocrinológicas en el curso de la hidradenitis supurativa

Para evaluar el curso de la HS y la influencia de las comorbilidades se excluyeron 139 pacientes con menos de 6 meses de seguimiento, resultando una muestra de 258 pacientes. De estos, solo 135 (52,3%) eran pacientes que iniciaban el seguimiento en la consulta monográfica en el momento de la inclusión en el registro, el resto eran pacientes que ya estaban en seguimiento previamente. Entre los pacientes incluidos en su primera visita en la consulta monográfica y los pacientes en seguimiento no hubo grandes diferencias en la presencia de comorbilidades, criterios de gravedad o uso de recursos terapéuticos. La única diferencia estadísticamente significativa fue el uso de

biológicos, que fue mayor en pacientes que ya estaban en seguimiento antes de la inclusión en el registro (39,8% vs 23,7%, $p=0,005$).

Como variables de respuesta principales, se calcularon el HiSCR y el IHS4-55 a los 6 meses según los criterios mencionados anteriormente(30,31). En los pacientes que presentaban un recuento de AN <1 en la primera visita no es posible calcular el HiSCR, igual que en los pacientes con IHS4 <1 en la primera visita no es posible calcular el IHS4-55. La Tabla 7 resume las características de los pacientes y la presencia de comorbilidades.

Tabla 7. Características de la hidradenitis supurativa al inicio en pacientes incluidos en el análisis de seguimiento en los primeros 6 meses (n=258)

Sexo	Masculino (%)	125 (45,5)
	Femenino (%)	133 (51,6)
Tiempo de evolución	Edad media en la primera visita (DE)	39,7 (14,1)
	Duración (años, DE)	17,1 (12,6)
Fenotipo	Folicular (%)	144 (55,8)
	Mixto (%)	37 (14,3)
	Inflamatorio (%)	77 (29,8)
Medidas de gravedad	Hurley I	103 (39,9)
	Hurley II	124 (48,1)
	Hurley III	31 (12,0)
	Media (DE) IHS4	5,0 (8,5)
	Media (DE) DLQI	7,9 (7,5)
	Media (DE) número de áreas	3,7 (1,9)
Localización	Afectación axilas (%)	158 (61,2)
	Afectación ingles (%)	194 (75,2)
	Afectación glútea o perianal (%)	173 (67,1)
	Afectación hipogastrio o pubis (%)	81 (31,4)
	Afectación perimamaria (%)	46 (17,8)
	Afectación de otras localizaciones (%)	46 (17,8)
Comorbilidades	Fumador activo (%)	152 (58,9)
	IMC$\geq$30 kg/m² (%)	93 (36,1)
	Obesidad abdominal (%) *	114 (44,2)
	Acné (%)	134 (52,1)
	Psoriasis (%)	21 (11,2)
	EP (%)	74 (28,9)
	SOP (%) †	30 (22,7)
	DM2 (%)	23 (12,4)
	RI (%) ‡	23 (25,8)
	DL (%)	33 (12,8)
	HTA (%)	36 (14,0)
	SM (%)	178 (69,0)
	Depresión o ansiedad (%)	45 (17,4)
	EII (%)	4 (1,6)
	EIA (%)	8 (3,1)

DE: desviación estándar; DL: dislipemia; DLQI: Dermatology Quality of Life Index; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EIA: enfermedad inflamatoria articular; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EP: enfermedad pilonidal; HS: hidradenitis supurativa; HTA: hipertensión arterial; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); NRS: Numeric Rating Scale; RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SM: síndrome metabólico

*Definida por perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres en primera visita

† La presencia de SOP se calcula solo en mujeres (n = 55, 44,4% de total)

‡ La RI se ha medido solo en 43 pacientes (34,7% del total)

Los hombres presentaron mayor proporción de Hurley II (52,0 vs 44,4%) y Hurley III (17,6% vs 6,8%), $p=0,002$. La media de duración de la enfermedad también fue mayor en pacientes con Hurley III (24,4 años) que en Hurley II (18,5 años) y Hurley I (13,2), $p<0,001$. La frecuencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) fue del 36,1%. Los pacientes obesos presentaron una mayor frecuencia de estadios de Hurley II (57,0% vs 43,0%) y Hurley III (16,1% vs 9,7%), $p=0,005$. De igual forma, el IHS4 en la primera visita fue mayor en los pacientes obesos (6,8) que en los pacientes no obesos (4,0), $p=0,010$. Respecto a las PROM, no hubo diferencias significativas en DLQI, NRS dolor ni NRS prurito. Tampoco hubo diferencias relevantes en la gravedad en la primera visita medida por IHS4 en los pacientes con DM2, resistencia a la insulina ni en fumadores.

La Tabla 8 muestra los tratamientos que han recibido los pacientes según la gravedad medida por Hurley. La proporción de pacientes tratados con antibióticos, biológicos, cirugía y TFD, así como el número de tratamientos recibidos, aumenta conforme empeora la gravedad de la enfermedad. El resto de los tratamientos se usan de forma similar en todos los estadios de Hurley. Respecto a la influencia del fenotipo en la elección del tratamiento, los pacientes con un fenotipo folicular recibieron menos antibióticos (25%) que los pacientes con un fenotipo mixto y con un fenotipo inflamatorio (40,5% y 58,4%, respectivamente, $p<0,001$). El uso de biológicos también fue mayor en fenotipo inflamatorio (66,2%) y mixto (27,0%) que en folicular (13,9%), $p<0,001$. El resto de los tratamientos no difirieron significativamente entre fenotipos.

Tabla 8. Tratamientos indicados en los pacientes en los primeros 6 meses, según su estadio de Hurley

	Total	Hurley I	Hurley II	Hurley III	p
N (%)	258 (100)	103 (39,9)	124 (48,1)	31 (12,0)	
Antibióticos (%)	96 (37,1)	23 (22,3)	54 (43,6)	19 (61,3)	<0,001
Retinoides (%)	25 (9,7)	8 (7,8)	15 (12,1)	2 (6,5)	NS
Medicamentos con acción hormonal	102 (39,5)	46 (41,8)	50 (40,3)	9 (29,0)	NS
ACO (%) *	38 (28,6)	19 (29,2)	15 (25,4)	4 (44,4)	NS
arGLP1 (%)	31 (12,0)	9 (8,7)	19 (15,3)	3 (9,7)	NS
Metformina (%)	64 (24,8)	26 (25,2)	33 (26,6)	5 (16,1)	NS
Otros (%) †	21 (8,1)	8 (7,8)	9 (7,3)	4 (12,9)	NS
Biológicos (%)	81 (31,4)	11 (10,7)	45 (36,3)	25 (80,7)	<0,001
Adalimumab (%)	65 (25,2)	7 (6,8)	41 (33,1)	17(54,8)	<0,001
Brodalumab (%)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (9,7)	NS
Certolizumab (%)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	NS
Infliximab (%)	5 (1,9)	0 (0)	2 (1,6)	3 (9,7)	0,007
Secukinumab (%)	21 (8,1)	2 (1,9)	11 (8,9)	8 (25,8)	<0,001
Ustekinumab (%)	5 (1,9)	1 (1,0)	2 (1,6)	2 (6,5)	NS
Cirugía (%)	111 (43,0)	28 (27,2)	67 (54,0)	16 (51,6)	<0,001
TFD (%)	92 (35,7)	14 (13,6)	63 (50,8)	15 (48,4)	<0,001
Número medio de tratamientos (DE)	2,6 (2,0)	1,5 (1,2)	3,2 (2,0)	4,0 (2,3)	<0,001

ACO: anticonceptivo oral; DE: desviación estándar; arGLP1: análogo del receptor del péptido similar al glucagón 1; NS: no significativo; TFD: terapia fotodinámica

*Para el cálculo de la proporción se tiene en cuenta solo a las mujeres (n=69)

† Espironolactona, ciproterona, finasterida y otros

Cuarenta y seis pacientes (51,1% de los 90 pacientes con AN>0 en la primera visita) alcanzaron el HiSCR y 72 (45,3% de los 159 con IHS4>0 en la primera visita) alcanzaron el IHS4-55 a los 6 meses. Comparando las medidas de gravedad intrasujeto en el momento inicial y a los 6 meses con una t de Student para datos apareados, solo el cambio en IHS4 (4,7 vs 3,7, p=0,016) y el cambio en el recuento de fístulas drenantes (0,95 vs 0,75, p=0,039) fueron estadísticamente significativos.

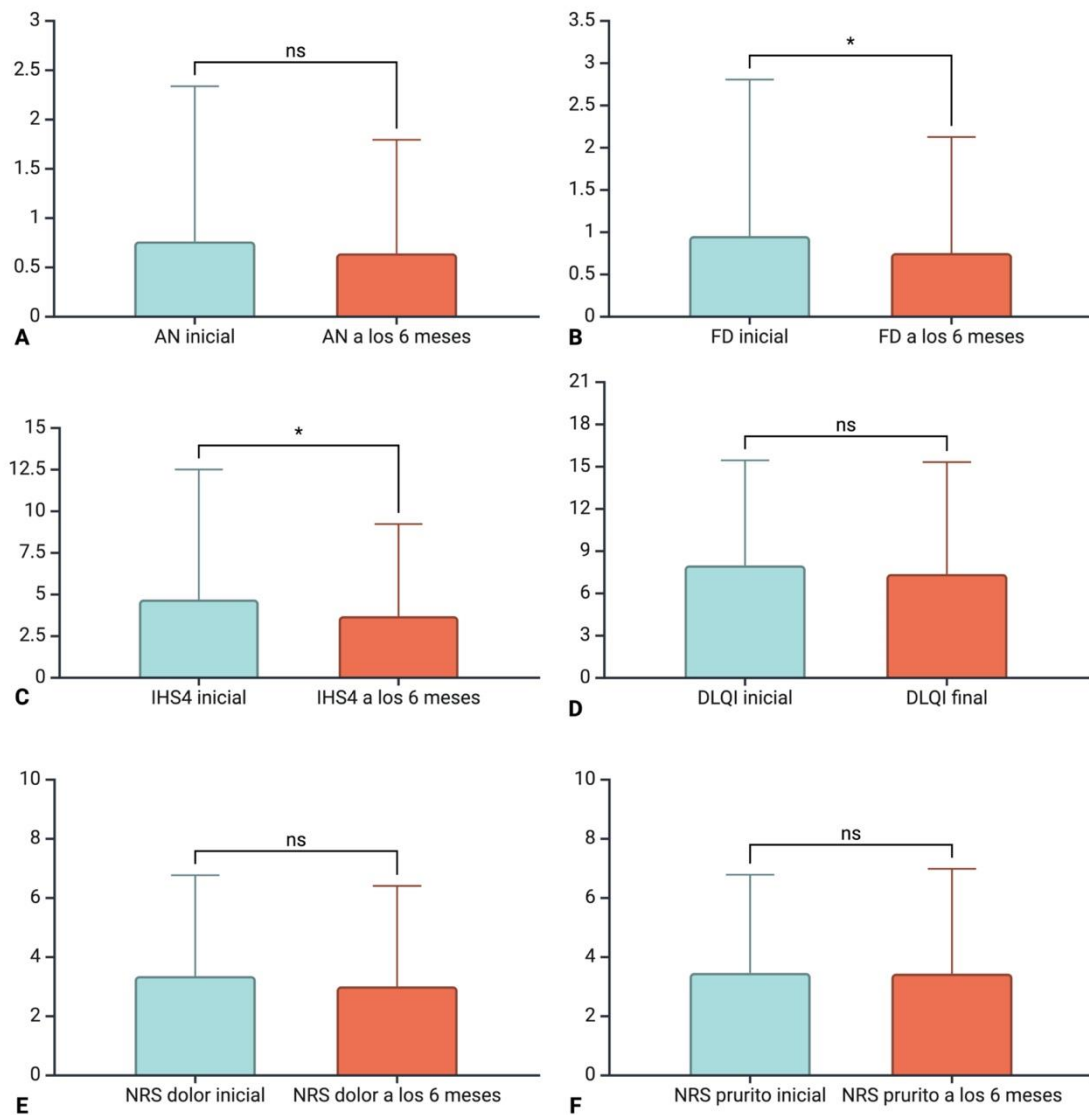


Figura 7. A: media (caja) y desviación estándar (DE, bigote) de recuento de AN en la visita inicial y a los 6 meses. B: media y DE de recuento de FD en la visita inicial y a los 6 meses. C: media y DE de IHS4 en la visita inicial y a los 6 meses. D: media y DE del DLQI en la visita inicial y a los 6 meses. E: media y DE de NRS de dolor en la visita inicial y a los 6 meses. F: media y DE de NRS de picor en la visita inicial y a los 6 meses. Figura creada con biorender.com

AN: recuento de abscesos y nódulos inflamatorios; DLQI: Dermatology Quality of Life Index; FD: recuento de fístulas drenantes; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); NRS: *numeric rating scale* (escala numérica de síntomas); ns: no significativo. *p<0,05

Se analizó la relación de la respuesta medida tanto por el HiSCR como por el IHS4-55 con las características de los pacientes (sexo, duración de la enfermedad, fenotipo, estadio de Hurley), comorbilidades endocrino-metabólicas (obesidad, RI, SM, SOP), presencia de tabaquismo, gravedad y localización de la enfermedad. Se construyeron

modelos de regresión logística multivariante por el método de exclusión por pasos (criterio $p > 0,05$) para el alcance de la respuesta HiSCR y el alcance de IHS4-55.

Solo la afectación perimamaria (OR 0,24, IC 95% 0,08-0,72, $p=0,011$) se asoció a un menor alcance del HiSCR. Las variables relacionadas con el alcance del IHS4-55 fueron la afectación del hipogastrio (OR 1,99, IC 95% 1,02-3,88, $p=0,044$) y la afectación glútea de forma inversa (OR 0,47, IC 95% 0,22-1,00, $p=0,050$). En el modelo multivariante, solo la afectación del hipogastrio mantuvo la significación estadística.

Mejoría de la obesidad y su influencia en el curso de la hidradenitis supurativa

Para valorar la mejoría en la obesidad se han tenido en cuenta los pacientes que presentaran obesidad medida por el $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ en la primera visita, con un seguimiento mínimo de 6 meses. El número de pacientes incluidos es de 93 (51,6% mujeres). Se han incluido también los pacientes que iniciaron el seguimiento con un IHS4 de 0 ($n=26$). Se comparan los parámetros de gravedad de la enfermedad y el peso al inicio del seguimiento y a los 6 meses. En el tratamiento de la obesidad, se establece como objetivo la pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal inicial.

Para el tratamiento de la obesidad, todos los pacientes recibieron recomendaciones dietéticas e higiénicas verbales y escritas (ver Anexo III) en cuanto se detectó la obesidad en la primera visita. En los pacientes que lo requirieron, se hizo una derivación a nutricionista. Un paciente fue derivado a cirugía bariátrica. En 31 pacientes (33,3%) se pautaron arGLP1 (semaglutida oral o subcutánea, liraglutida) con indicación de obesidad, 27 de ellos en la consulta conjunta dermatología-endocrino y 4 en otras consultas de endocrinología o bien por parte del médico de cabecera.

Globalmente, los pacientes mejoraron tanto en IHS4 (7,1 a 5,9 de media, sin significación estadística), como en parámetros relacionado con la obesidad (peso 101,2 kg a 98,4 kg, $p=0,004$; IMC 36,5 a 35,5 kg/m^2 , $p=0,003$). La Tabla 9 muestra las características de la obesidad, la presencia comorbilidades, los tratamientos pautados y la respuesta terapéutica. Ninguna de las características clínicas ni comorbilidades evaluadas (endocrino-metabólicas, inflamatorias o psiquiátricas) se correlacionaron con una pérdida de peso $\geq 5\%$ (cálculos no incluidos en la tabla).

Tabla 9. Características de los pacientes obesos incluidos, tratamientos pautados y respuesta terapéutica en hidradenitis supurativa, según pérdida de peso en los primeros 6 meses

	Total	Pérdida <5%	Pérdida ≥5%	p
N (%)	93 (100)	72 (77,4)	21 (22,6)	
Sexo Femenino (%)	48 (51,6)	36 (50,0)	12 (57,1)	NS
Peso medio inicial (kg, DE)	101,9 (20,9)	102,0 (20,9)	101,6 (21,3)	NS
IMC medio inicial (kg/m2, DE)	36,5 (6,5)	36,1 (6,3)	38,3 (7,0)	NS
IMC inicial ≥40 kg/m2 (%)	23 (24,7)	17 (23,6)	6 (28,6)	NS
Fumador activo (%)	46 (51,1)	36 (50,0)	10 (47,6)	NS
Hurley I (%)	25 (26,9)	18 (25,0)	7 (33,3)	NS
Hurley II (%)	53 (57,0)	41 (56,9)	12 (57,1)	
Hurley III (%)	15 (16,1)	13 (18,1)	2 (9,5)	
IHS4 medio inicial (DE)	6,8 (10,1)	7,0 (9,1)	6,0 (13,3)	NS
Uso de antibióticos (%)	36 (38,7)	32 (44,4)	4 (19,1)	0,036
Uso de anticonceptivos (%) *	12 (25,0)	8 (22,2)	4 (33,3)	NS
Uso de arGLP1 (%)	31 (33,3)	20 (27,8)	11 (52,4)	0,035
Uso de biológicos (%)	33 (35,5)	27 (37,5)	6 (28,6)	NS
Uso de cirugía (%)	37 (39,8)	27 (37,5)	10 (47,6)	NS
Uso de metformina (%)	43 (46,2)	30 (41,7)	13 (61,9)	NS
Uso de retinoides (%)	8 (8,6)	7 (9,7)	1 (4,8)	NS
Uso de TFD (%)	39 (41,9)	35 (48,6)	4 (19,1)	0,016
Cambio en peso medio (kg, DE)	-2,8 (8,1)	+1,0 (4,2)	-12,3 (7,7)	<0,001
Cambio en IHS4 medio (DE)	-1,2 (9,4)	-0,3 (7,8)	-3,5 (12,3)	NS
HiSCR a los 6 meses (%) †	38 (67,9)	24 (58,5)	14 (93,3)	0,014
IHS4-55 a los 6 meses (%) ‡	26 (38,8)	16 (29,6)	10 (76,9)	0,012

arGLP1: análogos del receptor del péptido similar al glucagón 1; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; TFD: terapia fotodinámica

*Solo en mujeres

†Calculado en 56 pacientes con AN>0 en la primera visita

‡Calculado en 67 pacientes con IHS4>0 en la primera visita

El uso de arGLP1 se relacionó con una pérdida ≥5% del peso (52,4% vs 27,8%, p=0,035), con una odds ratio de 2,86 (IC 95% 1,05-7,77, p=0,039). La disminución media de peso en los pacientes que recibieron arGLP1 fue de 3,9 kg vs 2,1 kg, sin significación estadística. Respecto a la relación de la pérdida de peso con la mejoría de la HS, los pacientes con una pérdida ≥5% obtuvieron una reducción mayor en IHS4 (disminución de 3,5 puntos vs 0,3 puntos, sin significación estadística), y un mayor

alcance de HiSCR (93,3% vs 58,5%, $p=0,014$) e IHS4-55 (76,9% vs 29,6%, $p=0,012$), a pesar de que los pacientes que perdieron $<5\%$ del peso recibieron más antibióticos (44,4% vs 19,1%, $p=0,035$) y terapia fotodinámica (TFD, 47,1% vs 20%, $p=0,03$). En pacientes que perdieron $\geq 5\%$ de peso, la odds ratio para el alcance del HiSCR fue de 9,92 (IC 95% 1,19-82,8, $p=0,034$) y para el IHS4-55 fue 7,92 (IC 95% 1,9-32,63, $p=0,004$). La Figura 8 muestra la diferencia en la reducción del IHS4 a lo largo del seguimiento según la pérdida de peso.

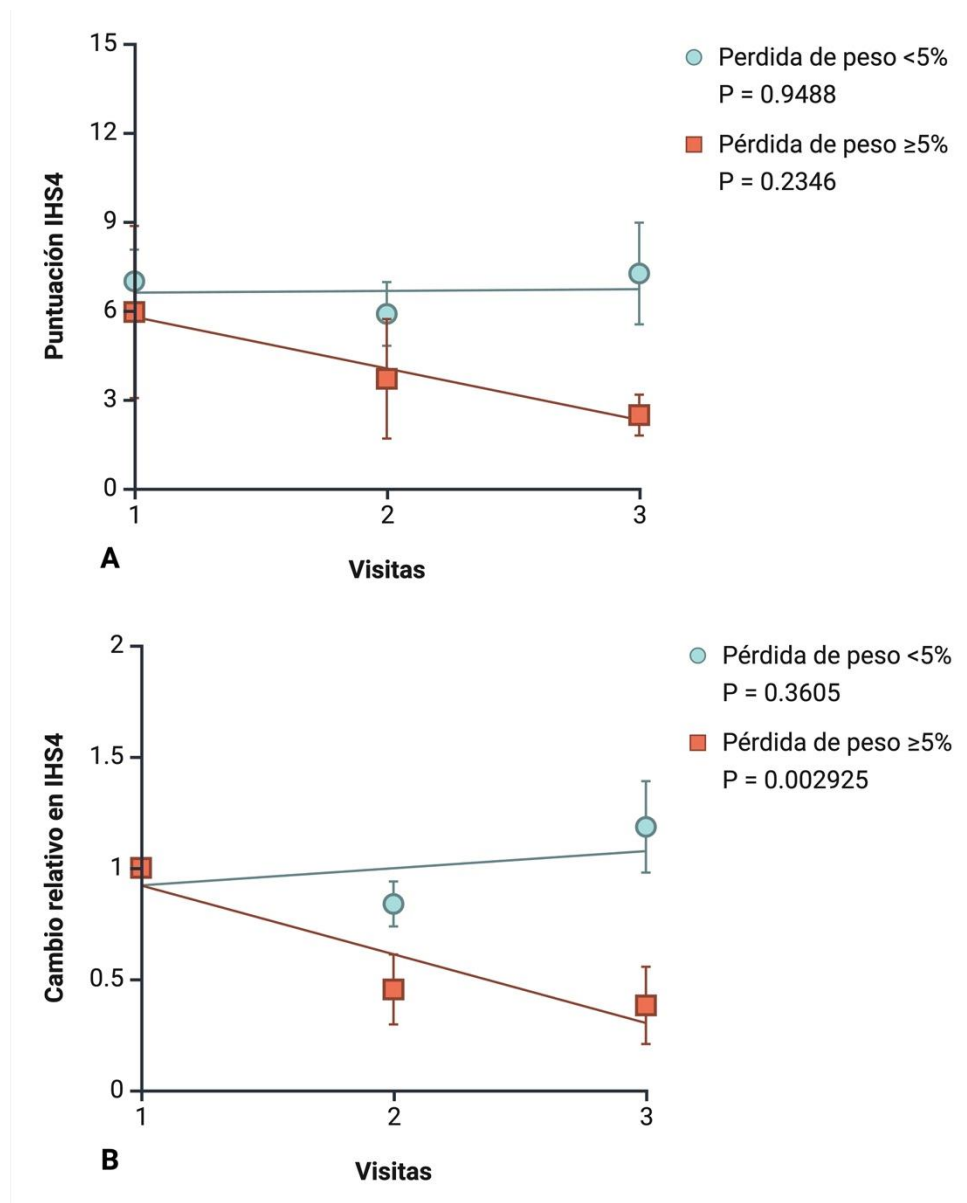


Figura 8. A: cambio en IHS4 (media y error estándar de la media) a lo largo del seguimiento según la pérdida de peso. **B:** cambio proporcional tomando como referencia el IHS4 inicial (media y error estándar de la media), en los pacientes con IHS4 inicial > 0 ($n=67$). Se muestra la significación estadística de cada recta de regresión, siendo estadísticamente significativa la disminución relativa en IHS4 en los pacientes que pierden $\geq 5\%$ del peso inicial. Figura creada con biorender.com

Eficacia y seguridad de la metformina

De los 397 pacientes registrados, 73 pacientes recibieron metformina como tratamiento de su HS. De estos, solo 53 pacientes tienen al menos una visita de seguimiento tras el inicio de metformina. La Tabla 10 presenta las características de estos 53 pacientes.

Tabla 10. Características de los pacientes tratados con metformina con al menos una visita de seguimiento (n=53)

Sexo	Masculino (%)	21 (39,6)
	Femenino (%)	32 (60,4)
Tiempo de evolución	Edad media en la primera visita (DE)	38,4 (12,0)
	Duración (años, DE)	15,6 (2,4)
Fenotipo	Folicular (%)	32 (60,4)
	Mixto (%)	10 (18,9)
	Inflamatorio (%)	11 (70,8)
Medidas de gravedad	Hurley I	18 (34,0)
	Hurley II	30 (56,6)
	Hurley III	5 (9,4)
	Media (DE) IHS4	4,7 (8,9)
	Media (DE) DLQI	6,9 (6,5)
	Media (DE) número de áreas afectas	4,2 (2,0)
Comorbilidades	Fumador activo (%)	26 (49,1)
	Media (DE) IMC	35,1 (8,3)
	IMC$\geq$30 kg/m² (%)	36 (67,9)
	Acné (%)	19 (35,9)
	Psoriasis (%)	7 (18,0)
	EP (%)	15 (28,3)
	SOP (%) †	8 (25,0)
	DM2 (%)	19 (35,9)
	RI (%) ‡	13 (46,4)
	DL (%)	8 (15,1)
	HTA (%)	11 (20,8)
	SM (%)	29 (54,7)
	Depresión o ansiedad (%)	10 (18,9)
	EII (%)	0 (0)
	EIA (%)	0 (0)

DE: desviación estándar; DL: dislipemia; DLQI: Dermatology Quality of Life Index; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EIA: enfermedad inflamatoria articular; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EP: enfermedad pilonidal; HS: hidradenitis supurativa; HTA: hipertensión arterial; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); NRS: Numeric Rating Scale; RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SM: síndrome metabólico

El tiempo medio de tratamiento con metformina fue de 16,5 meses (DE 8,4, mediana de 15,2 meses). La dosis media fue de 1120,8 mg (mediana 850 mg). De los 53 pacientes, 30 (56,6%) fueron valorados al menos una vez en la consulta conjunta dermatología-endocrinología. Durante el seguimiento, además de metformina, la mayoría de los

pacientes recibieron otros tratamientos, ordenados por orden de frecuencia: arGLP1 (43,4%), antibióticos (39,6%), biológicos (30,2%), anticonceptivos (13,2%), retinoides (9,4%). Además, se realizó cirugía en un 45,3% y TFD en un 43,4%. Sin contar la cirugía y la TFD, el número de tratamientos medio fue de 2,4 y la mediana 2. Solo 14 pacientes (26,4%) usaron metformina en monoterapia, junto con clindamicina tópica de rescate. Al final del seguimiento, el IHS4 medio se había reducido de 4,7 a 1,5.

Respecto a la seguridad, no hubo reacciones adversas graves. Se suspendieron 11 tratamientos (20,8%). De los 11, 5 fue por ineficacia y 6 por efectos secundarios, 5 gastrointestinales y 1 por insuficiencia renal. La Figura 9 muestra la supervivencia de metformina y las diferencias en la supervivencia por la presencia de DM2, RI y obesidad. Se analizaron sexo, gravedad por Hurley, fenotipo, presencia de comorbilidades endocrino-metabólicas (DM2, RI, SM) y SOP en mujeres en busca de predictores de una mejor supervivencia, sin encontrar diferencias significativas.

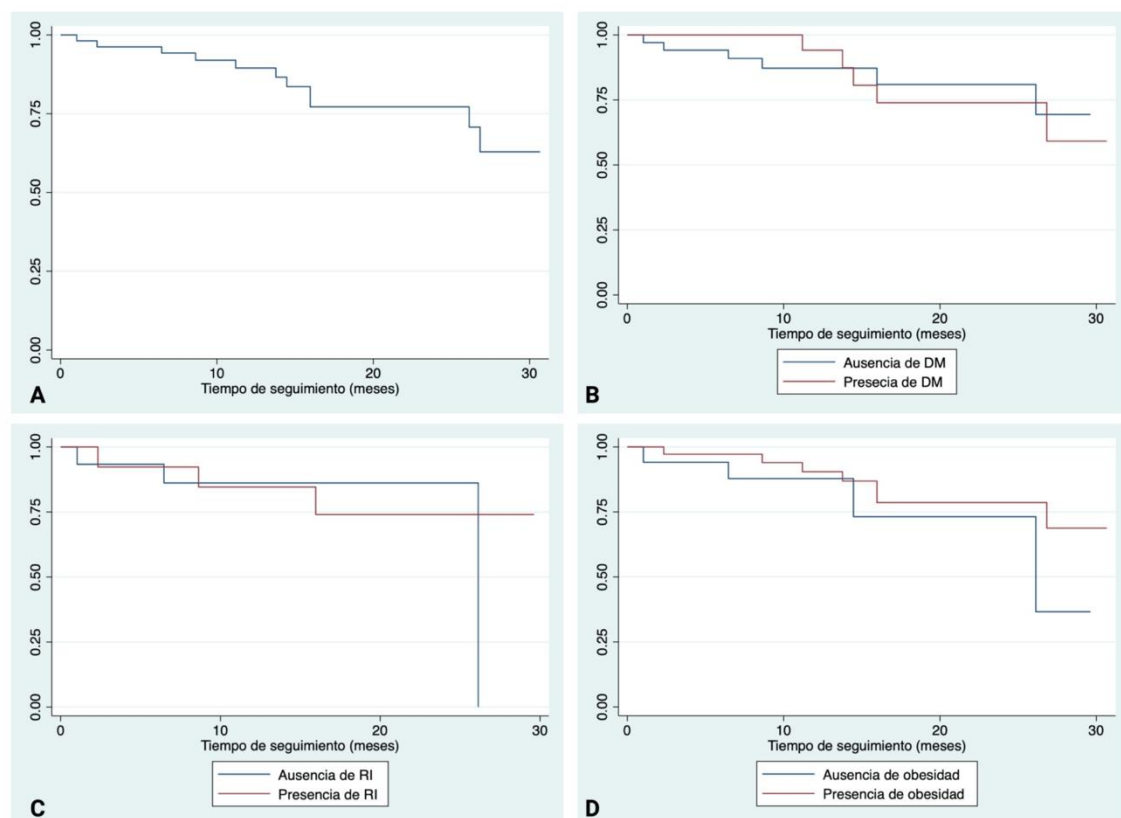


Figura 9. A: curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia de metformina. B: análisis por presencia de DM2 (diferencias no significativas). C: análisis por presencia de RI (diferencias no significativas). D: análisis por presencia de obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Figura creada con Stata versión 17 y biorender.com

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a la insulina.

Eficacia y seguridad de los análogos del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1)

De los 32 pacientes que recibieron arGLP1 para el tratamiento de la obesidad a lo largo de todo el seguimiento, 20 pacientes recibieron solo un arGLP, 9 recibieron hasta dos tipos de arGLP1 de forma consecutiva y 3 pacientes recibieron hasta tres tipos de arGLP1 a lo largo del seguimiento. La Tabla 10 resume el uso de arGLP1 en la cohorte. En 7 pacientes que ya estaban en tratamiento con arGLP1 en el momento del registro, se consideró como fecha de inicio del tratamiento la fecha en la primera visita. Debido a la alta tasa de suspensión de medicamento se han considerado para el cálculo de la tasa de cambio de peso solamente los casos con un tratamiento mínimo de 3 meses y un cumplimiento aproximado $>50\%$.

Tabla 10. Uso de análogos del receptor del péptido similar al glucagón (arGLP) para el tratamiento de la obesidad.

	Semaglutida sc	Semaglutida vo	Liraglutida
Número de pacientes tratados (%)	15 (34,9)	23 (53,5)	5 (11,6)
Tiempo medio de tratamiento (meses, DE)	8,1 (7,3)	3,1 (5,3)	4,4 (3,8)
Dosis máxima media (mg)	0,9	10,6	2,2
Cambio en peso (kg, DE)	-7,2 (9,2)	-2,5 (5,2)	-2 (5,1)
Tasa media de cambio de peso (kg/mes, DE) *	-1,0 (0,9)	-0,4 (0,8)	-0,1 (1,1)
Cambio en IHS4	-3,4 (5,9)	-5,6 (11,8)	-3,4 (6,1)
Suspensión del medicamento (%)	14 (93,3)	9 (39,1)	3 (60,0)
Suspensión por intolerancia (%)	2 (14,3)	2 (22,2)	0 (0)
Suspensión por ineficacia (%)	0 (0)	3 (33,3)	2 (66,7)
Suspensión por motivos económicos (%)	4 (28,6)	3 (33,3)	0 (0)
Suspensión por desabastecimiento (%)	8 (57,1)	0 (0)	1 (33,3)
Suspensión por mejoría (%)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)

RIC: rango intercuartil; sc: subcutánea; vo: vía oral.

*se ha considerado solo en los pacientes con un tiempo de tratamiento mínimo de 3 meses y un cumplimiento >50%

Como hemos visto antes, el uso de un arGLP1 en pacientes obesos se asoció a una pérdida de peso mayor, y a una mayor mejoría de la HS, aunque en ningún caso se usó arGLP1 en monoterapia. La metformina se usó en concomitancia en 18 casos (64,3%).

La pérdida de peso fue mayor en el caso de semaglutida subcutánea, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Semaglutida subcutánea fue el arGLP1 que más se ha discontinuado (93,3%), $p=0,004$, a pesar de ser el más eficaz. El motivo principal fue el desabastecimiento. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento por intolerancia presentaron síntomas gastrointestinales, sin detectarse efectos secundarios graves en ningún caso.

La Figura 10 muestra la supervivencia de los arGLP1. La mediana de supervivencia global fue de 7,33 meses. La supervivencia fue algo mayor en el caso de semaglutida subcutánea (sc) (mediana 6,9 meses vs 6,1 en semaglutida vía oral (vo), y 5,6 en liraglutida, sin significación estadística). No hubo tampoco diferencias estadísticamente significativas al analizar el efecto de la financiación del tratamiento. Sin embargo, de

los 6 tratamientos que se descartaron en el análisis de la eficacia por un cumplimiento <50%, 5 no estaban financiados.

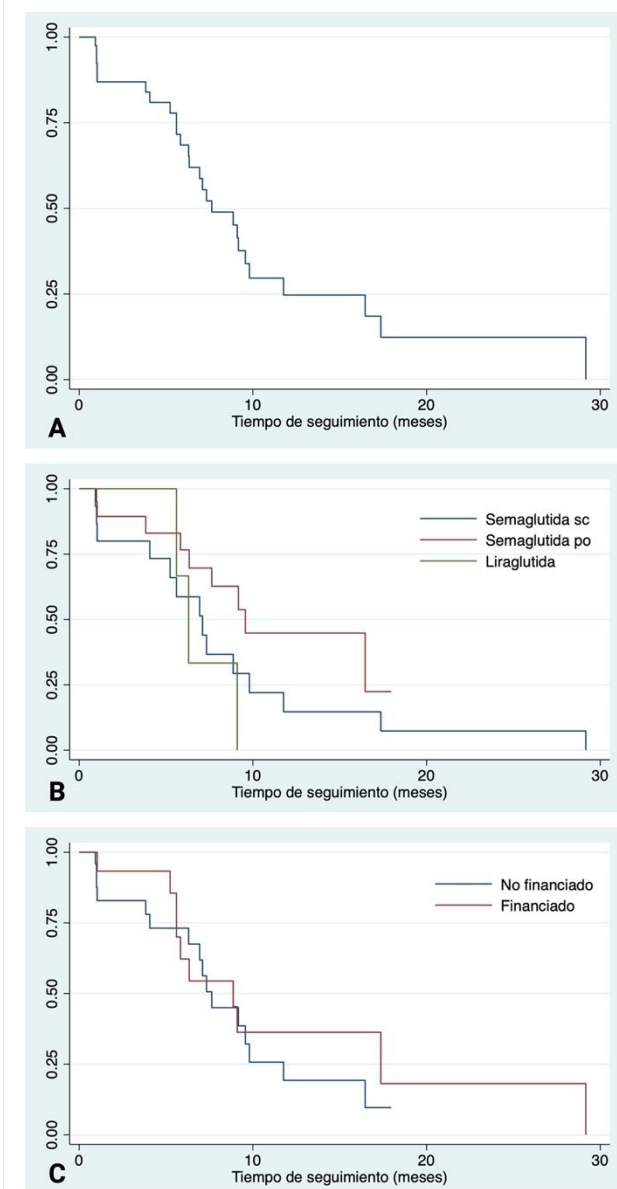


Figura 10. **A:** curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia de los arGLP. **B:** análisis por tipo de arGLP1 (diferencias no significativas). **C:** análisis por financiación del tratamiento (diferencias no significativas). Figura creada con Stata versión 17 y biorender.com

Descripción de la consulta multidisciplinar dermatología-endocrinología

A lo largo del desarrollo del Registro, se ha atendido un total de 50 pacientes en la consulta multidisciplinar endocrinología-dermatología (66% mujeres). El 42% presentaban un Hurley I, un 54% un Hurley II y solo un 4% de los pacientes presentaban un Hurley III. El tiempo de seguimiento de estos pacientes ha sido de 238 días de mediana (rango 0-861), con un número mediano de visitas conjuntas de 2 (rango 1-6).

La tabla 11 muestra la frecuencia de las comorbilidades endocrino-metabólicas y tabaquismo activo (como factor de riesgo cardiovascular) en estos pacientes. Además de estas comorbilidades, se ha atendido a un paciente transgénero que estaba en tratamiento con testosterona. No todos los pacientes que presentaban comorbilidades endocrino-metabólicas fueron atendidos en la consulta multidisciplinar. El principal criterio de exclusión y más frecuente es que ya estuvieran atendidos en el servicio de endocrino por otro especialista.

Tabla 11. Comorbilidades de los pacientes atendidos en la consulta conjunta endocrino-dermatología

Fumador activo (%)	23 (46,0)
IMC$\geq$25 kg/m² (%)	45 (90)
IMC$\geq$30 kg/m² (%)	42 (84,0)
IMC$\geq$40 kg/m² (%)	13 (26,0)
Obesidad abdominal (%) *	40 (80)
SOP (%) †	8 (24,2)
DM2 (%)	11 (22)
RI (%) ‡	16 (53,3)
DL (%)	7 (14)
HTA (%)	5 (10)
SM (%)	21 (42)

DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SM: síndrome metabólico

*Definida por perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres en primera visita

† La presencia de SOP se calcula solo en mujeres (n = 209, 52,9% de total)

‡ La RI se ha medido en 30 pacientes (60% del total)

En la consulta conjunta se pautaron medidas higiénicas y se explicaron dietas de restricción calórica (ver dietas en Anexo III) en todos los pacientes con sobrepeso u obesidad, sin restricciones de alimentos concretos, se derivó a nutricionista en los casos de dudas con la dieta o si el paciente lo requería, se ajustaron tratamientos para la DM2 (incluyendo en diagnósticos de debut), la DL, la HTA, el déficit de vitamina D y se pautaron tratamientos nuevos para la resistencia a la insulina, para el hiperandrogenismo en mujeres y para la obesidad. La Tabla 12 contiene las medidas terapéuticas concretas adoptadas en la consulta conjunta. Se obvian los tratamientos con indicación puramente dermatológica como antibióticos o biológicos porque ya se recogen en otros apartados.

Tabla 12. Tratamientos pautados en la consulta conjunta

Metformina (%)	33 (66)
Semaglutida (%)	27 (54)
Anticonceptivos (%)	7 (14)
Atorvastatina (%)	3 (6)
Liraglutida (%)	2 (4)
Calcifediol (%)	2 (4)
Ácido fólico (%)	2 (4)
Otros tratamientos pautados	Ciproterona, dulaglutida, empaglifozina, espironolactona, ezetimiba, finasterida, metformina/empaglifozina, pioglitazona,

Discusión

Influencia de las comorbilidades endocrino-metabólicas en la forma de presentación de la hidradenitis supurativa en la primera visita

Este estudio pone de manifiesto la alta presencia de comorbilidades endocrino-metabólicas en los pacientes atendidos en una consulta monográfica de HS y su relevancia para el tratamiento. La Tabla 13 muestra la prevalencia de comorbilidades en nuestros pacientes, comparados con los pacientes de un registro belga recientemente publicado(74) y con la población general española. La proporción de tabaquismo, obesidad, DM2 y SM (calculado en este estudio con la suma de la presencia de obesidad abdominal, DL, HTA y DM2 o bien RI) fue entre dos y tres veces mayor que en la población general en nuestro medio. En cambio, la presencia de HTA y DL fue menor que en la población general, lo que contrasta con la mayoría de publicaciones al respecto revisadas en las guías clínicas anteriormente citadas(61,62), pero es muy similar al resultado obtenido en el registro belga(74) y en un estudio italiano reciente(75). De hecho, en un metaanálisis publicado en 2015, la relación de la DL con la HS fue estadísticamente significativa, pero no la relación de la HTA con la HS(76). Se trata de dos enfermedades ligadas a la obesidad, que probablemente tengan menos peso en la fisiopatología de la HS. Hay que destacar que la presencia de obesidad, DM2, DL, HTA depende en gran medida de la edad de los pacientes y puede variar dependiendo de las características de la muestra estudiada.

Tabla 13. Prevalencia de las comorbilidades en la muestra del estudio en comparación con estudios similares y en la población general en nuestro medio.

	Estudio actual	Heudens S, et al.(74)	Población general
Tabaquismo activo	57,8%	72,6%	19,9%(77)
Obesidad (IMC$\geq$30kg/m²)	36,0%	31,5%	16,0%(78)
Acné	48,9%	32,1%	60,4%(79)
EP	26,1%	27,4%	5%(80)
Psoriasis	10%	9,3%	2,7%(81)
SOP *	18,2%	13%	6,5%(82)
DM2	10,3%	6,4%	6,7%(83)
DL	23,1%	12,4%	30-51%(84)
HTA	14,1%	10,6%	42,6%(85)
SM	74,1%	NE	22,7%(86)
Depresión o ansiedad	17,1%	43,8%	6,7%(87)
EII	1,3%	7,7%	0,8%(81) †
EIA	2,5%	27,8%	2,4%(81) ‡

DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EIA: enfermedad inflamatoria articular; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EP: enfermedad pilonidal; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); NE: no especificado; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SM: síndrome metabólico

*Solo en mujeres (n=210, 52,9% del total)

†Se suman las prevalencias estimadas de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

‡Se suman las prevalencias estimadas de artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La gravedad de la HS medida por el grado de Hurley se relacionó con el sexo masculino, con un fenotipo inflamatorio, con el número de áreas afectas y con ciertas localizaciones (sobre todo axilas, glúteos y áreas atípicas). Al contrario que en otros estudios(88,89), ni el tabaquismo, ni la dosis de tabaco se relacionaron con una mayor gravedad. Dada la alta proporción de fumadores, parece un factor predisponente, pero no con la potencia suficiente para inducir una mayor gravedad en nuestros pacientes. La duración de la enfermedad en el momento del registro, que está relacionada con el retraso en el diagnóstico, también se relacionó con una mayor gravedad, lo que coincide con la literatura(7,88). Las enfermedades metabólicas que más impacto han tenido en la gravedad de la HS han sido la obesidad y la DM2, ambas extremadamente relacionadas: dos de tres pacientes con DM2 tenían un IMC $\geq$ 30 kg/m². La presencia de RI, HTA, DL o SM, en cambio, no han tenido relación con la gravedad de la HS.

La obesidad es una comorbilidad frecuente en enfermedades inflamatorias cutáneas como la psoriasis(90,91) o la dermatitis atópica(92). En concordancia con estudios

previos en HS(93–95), los pacientes obesos muestran una mayor gravedad de la enfermedad. Los mecanismos por los que la obesidad puede tener relación con el desarrollo de HS son el aumento de la fricción en zonas donde se acumula el tejido graso, el cambio en el microbioma en las zonas intertriginosas al aumentar la oclusión, y el aumento de adipocinas proinflamatorias y diabetogénicas (IL-1 β , IL-6, TNF- β , visfatina y resistina) sobre todo con la acumulación de grasa visceral(96).

Es interesante el hecho de que, en nuestros pacientes, el IHS4 se correlaciona de forma significativa con el IMC en ambos sexos, en cambio, el PA se correlaciona con el IHS4 solo en hombres. La grasa abdominal o visceral, más frecuentemente acumulada en hombres, se considera más activa a nivel hormonal, se asocia a un mayor riesgo cardiovascular y se ha visto más relacionada con la inflamación en enfermedades como la psoriasis y la artritis reumatoide, independientemente del IMC(97,98). Aunque hay evidencia de que la HS se asocia tanto a la obesidad medida por el IMC como a la obesidad abdominal, no se ha estudiado cuál de las dos medidas se correlaciona mejor con la gravedad de la enfermedad. Nuestros resultados indican que, en HS, la obesidad medida por IMC se correlaciona mejor con el IHS4, probablemente porque refleja la acumulación de grasa en localizaciones como mamas y extremidades en mujeres, que provoca una mayor fricción y oclusión, fenómenos muy frecuentemente ligados a la aparición de lesiones. La obesidad, de hecho, condicionó la distribución de las lesiones: los pacientes obesos presentaron más lesiones en axilas, ingles, en hipogastrio y la zona perimamaria, así como una mayor extensión de la enfermedad. Como limitación importante en este trabajo, no se diferenció la afectación de cara interna de muslo o brazo (más sometidas al roce en personas con obesidad) de la zona más próxima al pliegue.

La DM2 se ha relacionado con mayor proporción de grados II y III de Hurley en el momento de presentación, lo que coincide con lo que se ha publicado(99). En nuestra muestra, la relación de la DM2 con HurleyII/III se mantiene incluso en el análisis multivariante, lo que no ocurre con la obesidad. En cambio, la DM2 no se ha relacionado con IHS4. Esta aparente contradicción podría deberse a que los pacientes diabéticos tienen mayor edad (50,7 años vs 37 años, $p<0,001$) y mayor duración de la enfermedad en el momento de presentación (22,5 vs 15,6 años, $p=0,001$). Dado que las secuelas de la HS, reflejadas mejor en la escala de Hurley, se van acumulando con el tiempo, es esperable que los pacientes diabéticos presenten estadios más avanzados,

aunque en el momento de presentación no tengan tanta actividad inflamatoria después de años de evolución de la enfermedad. La DM2 se vio muy frecuentemente ligada no solo a obesidad, sino también a HTA, DL, SM, ansiedad/depresión y psoriasis.

Ni la RI ni el SM se relacionaron con una mayor gravedad de la HS. Respecto a la RI, su presencia ha sido inferior a la que se encuentra en un estudio que compara los pacientes con HS con controles sanos, aunque más alta que la que se encuentra en los controles del mismo estudio(15). Su presencia está muy ligada a la obesidad, sobre todo abdominal, aunque la asociación de la RI a la HS se ha demostrado independiente de la presencia de obesidad(15) y se postula como un factor determinante en la generación de la HS. Se asocia a la aparición de acantosis nigricans, hiperandrogenismo y problemas reproductivos en mujeres,(100), hígado graso no alcohólico(101), DM2, HTA y eventos cardiovasculares mayores (MACE)(102). A nivel cutáneo, también se ha asociado a la psoriasis(103,104) y a una peor respuesta al tratamiento con biológicos(105). En nuestro estudio, la única comorbilidad que fue más frecuente en pacientes con RI fue la psoriasis (30% vs 5,4%). La Figura 11 muestra una paciente con RI, obesidad, acantosis nigricans, psoriasis y HS con una fístula visible por ecografía en la nuca.



Figura 11. A: Imagen clínica que muestra la presencia de psoriasis, hidradenitis supurativa y acantosis nigricans en una paciente obesa con resistencia a la insulina. **B:** imagen ecográfica que confirma la presencia de una fístula en la zona.

Por último, la presencia de EP se relacionó también con un HurleyII/III, con una odds ratio de 2,2. La presencia de sinus pilonidal se ha visto asociada a una mayor gravedad de la HS en estudios previos(106,107). Algunos autores consideran que la EP es una forma de HS(108). Nuestros pacientes con EP tuvieron una mayor extensión de la enfermedad, no solo con más lesiones en glúteos, que podrían considerarse en continuidad, sino que también presentaron más lesiones en axilas.

Influencia de las comorbilidades endocrino-metabólicas en el curso de la hidradenitis supurativa

En la segunda parte del estudio se ha investigado si la presencia de obesidad, DM2 y otras enfermedades endocrino-metabólicas influyen en la respuesta terapéutica medida por HiSCR e IHS4-55. Estos dos parámetros son a día de hoy los objetivos terapéuticos estándar en los ensayos clínicos, aunque en la vida real hay que usarlos con precaución por varios motivos(109). En primer lugar, en la mayoría de las pacientes el número basal de lesiones inflamatorias tipo nódulo o absceso (AN) es más bajo que el mínimo que se exige para la inclusión en los ensayos clínicos. Muchos pacientes candidatos a biológico presentan fístulas drenantes y pocos o ningún nódulo inflamatorio o absceso, con lo que el AN inicial es 0 y no se puede calcular el HiSCR. En segundo lugar, en los pacientes que presentan un $AN < 3$ la curación de una sola lesión ya es suficiente para cumplir el HiSCR, con lo que la medida es poco específica. En nuestro estudio, 168 de 258 pacientes en seguimiento presentaban un $AN = 0$ en la primera visita, con lo que el HiSCR solo se pudo calcular en 90 pacientes. Entre los que tenían un $AN > 0$, la media fue de 2,2 y la mediana de 1. Dado que el IHS4 incluye el recuento de fístulas drenantes, se considera un parámetro más útil en la práctica clínica real y su uso aporta mayor validez externa a los ensayos clínicos y otros estudios sobre la efectividad de los tratamientos(109).

Algunos estudios han demostrado que los pacientes obesos con HS responden peor al tratamiento, tanto con antibióticos(110,111) como con biológicos(112,113), aunque también hay publicaciones en las que la obesidad no influye en el tratamiento(114). En nuestros pacientes, ni la presencia de obesidad ni ninguna otra comorbilidad ha influido en la respuesta terapéutica medida por el HiSCR y el IHS4-55 a los 6 meses. Las variables relacionadas con el HiSCR y el IHS4-55 han estado relacionadas sobre todo con la localización de las lesiones: en el caso del HiSCR los pacientes que presentaban lesiones perimamarias obtuvieron peores resultados y en el caso del IHS4-55, fueron los pacientes con lesiones en glúteos los que peor respondieron. La afectación del hipogastrio fue un factor de buen pronóstico para el alcance del IHS4-55 pero la significación no persistió en el modelo multivariante.

Efecto del tratamiento de la obesidad sobre la hidradenitis supurativa

La mayoría de las estrategias para la pérdida de peso en pacientes con HS han demostrado, en mayor o menor medida, contribuir al control de la enfermedad. El efecto de la dieta es difícil de demostrar, ya que normalmente es lento y la adherencia suele ser baja y difícil de monitorizar. Además, existe una importante heterogeneidad en la metodología de los estudios publicados. Una revisión reciente resume la evidencia disponible y destaca la baja calidad de la evidencia al respecto(115). En general, la dieta mediterránea es la más recomendable por ser una dieta variada, que cuenta con amplia evidencia sobre sus beneficios a largo plazo y que es relativamente fácil de mantener en el tiempo. La adherencia a la dieta mediterránea se correlacionó de forma estadísticamente significativa con un menor grado de Hurley e IHS4 en un estudio español(116) y otro estudio italiano(117).

Algunos estudios han encontrado una mejoría de los síntomas en pacientes que hacían dieta baja en carbohidratos y/o baja en productos lácteos(118,119). Estos alimentos, que se han visto implicados también en el empeoramiento del acné, podrían aumentar la resistencia a la insulina y ejercer un efecto proinflamatorio. Algunos estudios encuentran una mejoría al evitar la levadura de cerveza, sobre todo en pacientes que presentan anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)(120). Otros estudios demuestran mejoría con estrategias dietéticas muy difíciles de cumplir de forma prolongada como la dieta cetogénica(121) o el ayuno intermitente en pacientes que hacían el Ramadán(122). Un reciente estudio ecológico evalúa la relación entre el consumo de alimentos ultra-procesados en diferentes países y en diferentes grupos de población y encuentra una relación con la presencia de HS(123).

Nuestros pacientes obesos recibieron recomendaciones dietéticas cuantitativas, con restricción calórica, y cualitativas para el aumento de la ingesta de fruta y verdura y la evitación o reducción de alimentos de alto índice glucémico (bebidas azucaradas, productos con harinas refinadas), sin más restricciones dietéticas. En general, la efectividad fue muy baja, con pérdidas < 1kg de media en los 6 meses de seguimiento, probablemente debido a una baja adherencia.

Respecto a la cirugía bariátrica en pacientes con HS, la evidencia disponible es controvertida. Se han reportado casos de desarrollo e empeoramiento de la HS tras la cirugía(124,125), atribuidos a malabsorción y déficits de micronutrientes (particularmente zinc) o bien al roce del exceso de piel. En otros estudios, el efecto de la cirugía es beneficioso(126,127). Un reciente estudio francés de casos y controles con casi 300.000 pacientes sometidos a cirugía bariátrica encontró tras la cirugía, los pacientes desarrollaron menos HS (RR=0,7) que los controles(128). Respecto a las técnicas endoscópicas, solo se ha publicado una serie de 3 casos con buena respuesta en la pérdida de peso y en la evolución de la HS tras la inserción de un balón gástrico(129). Ningún paciente fue derivado a cirugía bariátrica o a técnicas endoscópicas a lo largo de la recogida de datos en nuestro estudio. Las razones fueron la presencia de contraindicaciones para la cirugía, la no disponibilidad de técnicas endoscópicas en nuestro centro y el tiempo de espera para la cirugía bariátrica. Dos pacientes ya se habían sometido a cirugía bariátrica antes de la inclusión en el registro, y un tercer paciente al que se le propuso la declinó.

Los fármacos para tratar la obesidad en los pacientes con HS constituyen hoy en día un arma indispensable, dada la baja adherencia a las dietas en general y las limitaciones de la cirugía bariátrica y las técnicas endoscópicas. Respecto a orlistat o bupropion no existen casos publicados en pacientes con HS y obesidad. Toda la literatura al respecto se refiere a los arGLP1 liraglutida y semaglutida. Además de su eficacia en la pérdida de peso, se especula que podrían tener una acción antiinflamatoria intrínseca en enfermedades inmunomediadas debido a la inhibición de la vía del factor de necrosis κ B(130). La literatura que describe el uso de arGLP1 en pacientes con HS se resume en la Tabla 14.

Tabla 14. Tratamiento con análogos del receptor del péptido similar al glucagón (arGLP1) en pacientes con hidradenitis supurativa. Revisión de la literatura.

	Fármaco	N	Dosis, tiempo (media)	Pérdida de peso (media)	Mejoría de la HS (cambio medio)
Jennings L, et al.(131)	Liraglutida	1	1,8 mg/día; 8 semanas	6,5 kg	HS-PGA 4 a 1; DLQI de 24 a 14
Khandalavala BN(132)	Liraglutida	1	1,6 mg/día; 3 años	18,1 kg en los primeros 6 meses	Curación del 60-90% de las lesiones
Nicolau J, et al.(133)	Liraglutida	14	3 mg/semana; 3 meses	12,6 kg	Hurley medio de 2,6 a 1,1; DLQI de 12,3 a 9,7; VAS dolor 5,6 a 3,2
Lyons D, et al.(134)	Semaglutida sc	30	0,8 mg/semana; 8,2 meses	6,1 kg	Frecuencia de brotes, de uno cada 8,5 semanas a 1 cada 12 semanas. DLQI de 13 a 9
Posada Posada I, et al.(135)	Semaglutida sc	45	1,4 mg/semana 12 meses	10,1 kg	60% de los pacientes mejoran con semaglutida, junto con otros tratamientos
Este estudio	Semaglutida sc	15*	0,9 mg/semana; 8,1 meses	7,2 kg	Reducción en IHS4: 3,4 puntos
	Semaglutida vo	23	10,6 mg/día; 3,1 meses	2,5 kg	Reducción en IHS4: 5,6 puntos
	Liraglutida	5	2,2 mg/día; 4,4 meses	2 kg	Reducción en IHS4: 3,4 puntos

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HS: hidradenitis supurativa; HS-PGA: Hidradenitis Suppurativa-Physician Global Assessment; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Scoring System; N: número de pacientes VAS: visual analogic scale.

*La N total en nuestro estudio es de 32: 20 pacientes un arGLP, 9 recibieron dos arGLP1 de forma consecutiva y 3 recibieron hasta tres tipos de arGLP1

Los arGLP1 se mostraron muy eficaces tanto en la pérdida de peso como en el control de la hidradenitis en los casos reportados, aunque la mayoría de los pacientes recibieron múltiples tratamientos para su HS además del arGLP1. Destaca el uso de metformina en el 63,3% de los pacientes descritos por Lyons et al.(134) y en los casos descritos por Jennings et al.(131) y Khandalavala(132). De los 31 pacientes que recibieron arGLP1 en nuestro estudio, el 23 (74,2%) estaban también en tratamiento con metformina. Khandavala(132), Nicolau et al.(133) y Lyons et al.(134) presentan además datos de mejoría en parámetros de inflamación (proteína c reactiva) y metabólicos (glucemia, HbA1c, insulinemia, transaminasas). En Nicolau et al.(133) no se observan cambios relevantes en triglicéridos, colesterol, TSH, creatinina ni filtrado glomerular, en cambio

sí que se observa disminución significativa de insulinemia, cortisol, ferritina, PCR ultrasensible, homocisteína y fibrosis 4 score (FIB-4), así como de la tensión arterial.

En los primeros 6 meses de seguimiento, el uso de arGLP1 en nuestros pacientes obesos condujo a una reducción absoluta de peso mayor (3,9 kg vs 2,1 kg) y al alcance de una pérdida de peso $\geq 5\%$ (52,4% vs 27,8%) de forma estadísticamente significativa. No se obtuvo una mayor pérdida porcentual en los pacientes con un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$. Los pacientes que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ obtuvieron respuestas HiSCR e IHS4 a los 6 meses con mayor frecuencia (93,3 vs 58,5% y 76,9% vs 29,6%, respectivamente) a pesar de haber recibido menos antibióticos y menos TFD. Por tanto, nuestros datos están en consonancia con lo anteriormente publicado y van a favor del uso de este tipo de medicamentos en los pacientes obesos con HS. El arGLP1 que se mostró más efectivo para la pérdida de peso fue semaglutida sc, con una tasa de reducción de 1 kg al mes. Hay que apuntar, además, que nuestros pacientes recibieron una dosis máxima de semaglutida sc de 1 mg, al no estar todavía comercializada la presentación de 2,4 mg en los meses en que se realizó el estudio. Por tanto, es esperable que la eficacia aumente con la implementación de esta dosis más alta.

Es llamativa la frecuencia con la que los arGLP1 se han discontinuado en nuestra cohorte, dada su alta efectividad. Las causas más frecuentes para la suspensión del tratamiento fueron el desabastecimiento en el caso de semaglutida sc (57,1%) y la falta de financiación (28,6% en semaglutida sc y 33,3% en semaglutida vo). El 9,3% suspendieron el tratamiento por efectos secundarios gastrointestinales, lo cual coincide con la frecuencia esperada. Siendo estos medicamentos tan eficaces y seguros debería considerarse la financiación en pacientes obesos, al menos en presencia de complicaciones de la obesidad y no solo en pacientes diabéticos. El hecho de que la obesidad esté tan relacionada con la incidencia de HS y que además su tratamiento contribuya a la mejoría de la HS nos hace cuestionar si no debería también la HS considerarse una complicación de la obesidad.

En 73 pacientes se ha usado metformina, pero solo 53 de ellos tenían al menos una visita de seguimiento para valorar su eficacia y seguridad. Se trata de un medicamento que tiene una acción a nivel metabólico con una reducción de la resistencia a la insulina, junto a una actividad antiproliferativa y antiinflamatoria intrínsecas(136,137), y un efecto antiandrogénico por diferentes vías moleculares(138). Dado su bajo coste y su buena tolerancia, se utiliza con frecuencia en pacientes con HS, normalmente en

combinación con otros medicamentos, aunque los estudios sobre su utilidad obtienen resultados contradictorios y en general son de baja calidad(139). Las guías de la British Association of Dermatologists y la Sociedad Alemana de Dermatología recomiendan su uso en presencia de resistencia a la insulina, diabetes, en mujeres con SOP y en mujeres embarazadas(43,46).

En nuestros pacientes, la metformina se ha mostrado útil, con reducción del IHS4 medio de 4,7 a 1,5 en los pacientes que la tomaron, aunque solo 14 la usaron en monoterapia, junto a tratamiento tópico de rescate, con lo que la eficacia es difícil de valorar. La tolerancia ha sido buena en general, empezando por 425 mg al día en la mayoría de los pacientes y con aumento progresivo de dosis según necesidad y tolerancia. La dosis máxima alcanzada ha sido de 1120,8 mg de media. El 11,3% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales. La supervivencia del medicamento ha sido alta (mediana 15,2 meses), lo que habla a favor de su utilidad y seguridad. En un estudio previo se describe una supervivencia mediana similar (12 meses), con menor supervivencia en fumadores, en hombres y en presencia de lesiones en abdomen(140). En nuestros pacientes, ninguna variable demostró ser relevante para una mayor supervivencia.

La consulta conjunta dermatología-endocrinología ha sido extremadamente útil para el abordaje de la obesidad y otras comorbilidades endocrinológicas en nuestros pacientes. Se ha atendido un total de 50 pacientes. La mayoría de ellos (90%) presentaba un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, diagnóstico de sobrepeso, y el 84% presentaban un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, diagnóstico de obesidad. El 80% presentaban obesidad abdominal según los criterios anteriormente mencionados, que, junto a la presencia muy frecuente de tabaquismo (46%), DM2 (22%), HTA (10%) y DL (14%) hace aumentar de forma muy considerable el riesgo cardiovascular de estos pacientes. Los pacientes atendidos en esta consulta se han beneficiado no solo del tratamiento de la obesidad, pues 27 de los 31 pacientes que recibieron arGLP1 fueron atendidos en la consulta conjunta, sino también de un enfoque más holístico y el ajuste de medicamentos como estatinas, antidiabéticos y antiandrógenos. Las publicaciones que se refieren a consultas multidisciplinarias en HS demuestran la relevancia y el alto grado de satisfacción de los pacientes, aunque son muy escasas(141,142).

Fortalezas y limitaciones del estudio

La fortaleza principal del estudio es su validez externa y su aplicabilidad clínica. Se trata de un estudio en práctica clínica diaria, en una consulta monográfica con un número elevado de pacientes. El enfoque de la enfermedad desde un punto de vista endocrinológico, con la consulta multidisciplinar que permite el manejo conjunto de comorbilidades como la obesidad, la DM2, la DL y la HTA, que son difíciles de abordar en una consulta dermatológica, y con el uso de medicamentos nuevos muy eficaces para tratar la obesidad, ha sido extremadamente útil para la atención integral del paciente y la mejoría de la propia HS en los pacientes con estas comorbilidades.

Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, no se han evaluado parámetros de laboratorio más allá de la resistencia a la insulina. No hemos podido evaluar la influencia del buen control de la DM2, ni tampoco la presencia y evolución de alteraciones en otros parámetros como los lípidos o la homocisteína. Por otra parte, el diseño del formulario para la recogida de datos no nos ha permitido diferenciar entre cara interna de muslo/brazo y fondo pliegue axilar/inguinal que podría haber dado más información respecto al efecto del roce en pacientes obesos, sobre todo con criterio de IMC. Tampoco se recogieron datos respecto al nivel educativo o socioeconómico de los pacientes, variables asociadas tanto a la obesidad y al tabaquismo como a la propia HS; hubiera aportado datos interesantes sobre el uso no financiado de arGLP1 en pacientes con bajo nivel socioeconómico, que probablemente tengan más problemas para adquirirlos.

La duración de la enfermedad (de media, >16 años) ha sido muy alta en el momento del registro, y se han incluido una proporción importante de pacientes con recuentos nulos de lesiones inflamatorias, lo que probablemente ha podido diluir el efecto de los tratamientos utilizados. Además de la inclusión de pacientes que ya estaban en seguimiento y por tanto siendo tratados, la naturaleza fluctuante de la HS hace que algunos pacientes estén mejor, o incluso sin lesiones el día que acuden a la consulta, pero no por ello están controlados. El registro de parámetros más dinámicos como la frecuencia de brotes probablemente hubiera aportado más información en estos pacientes.

Una última limitación, no atribuible al diseño del estudio, ha sido el desabastecimiento de semaglutida sc durante el periodo del estudio que ha hecho que su efecto probablemente se haya infraestimado.

Actividades de divulgación científica relacionadas con el trabajo

Algunos datos obtenidos en este trabajo se han utilizado como contenido en comunicaciones y ponencias orientadas a médicos de atención primaria. Además, parte de los resultados obtenidos con el tratamiento con semaglutida en los pacientes con HS se comunicaron en la reunión anual de la Sección Balear de la Academia de Dermatología y Venereología en febrero de 2023. Por último, se prevé publicar el conjunto de esta tesis como trabajo original en una revista científica de dermatología.

Conclusiones

1. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se relacionaron con la gravedad de la hidradenitis supurativa. Además, la presencia de obesidad condicionó la distribución de las lesiones y también el número de áreas afectas.
2. En los primeros 6 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento en los pacientes con y sin obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina.
3. En los pacientes obesos, la pérdida de peso $\geq 5\%$ en los primeros 6 meses se asoció a un mayor alcance de la respuesta terapéutica. Esta pérdida de peso se obtuvo sobre todo por el uso de análogos del receptor del péptido similar al glucagón, en especial semaglutida de forma subcutánea.
4. La metformina y los análogos del receptor del péptido similar al glucagón fueron seguros y eficaces en los pacientes con HS.

Bibliografía

1. 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. *British Journal of Dermatology*. 2018 Apr;178(4):917–24.
2. Keary E, Hevey D, Tobin AM. A qualitative analysis of psychological distress in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):342–7.
3. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Oct 13;bjd.19556.
4. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184–90.
5. Frew JW, Lowes MA, Goldfarb N, Butt M, Piguet V, O'Brien E, et al. Global Harmonization of Morphological Definitions in Hidradenitis Suppurativa for a Proposed Glossary. *JAMA Dermatol*. 2021 Apr 1;157(4):449.
6. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *British Journal of Dermatology*. 2015 Dec;173(6):1546–9.
7. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, et al. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology*. 2020;236(5):421–30.
8. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2016 Sep;107:32–42.
9. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Moltrasio C, Dapavo P, Micali G, et al. Evidence for a “window of opportunity” in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicenter cohort study. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2020 Oct 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.18983>
10. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, et al. What causes hidradenitis suppurativa ?—15 years after. *Exp Dermatol*. 2020 Dec;29(12):1154–70.
11. 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 Mar;178(3):709–14.
12. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology*. 2014 Oct;171(4):819–24.
13. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):792–3.
14. Jørgensen AHR, Aarestrup J, Baker JL, Thomsen SF. Association of Birth Weight, Childhood Body Mass Index, and Height With Risk of Hidradenitis

Suppurativa. *JAMA Dermatology*. 2020 Jul 1;156(7):746.

15. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):820–4.

16. González-López MA, Ocejó-Viñals JG, Mata C, Vilanova I, Guiral S, Portilla V, et al. Association of retinol binding protein4 (RBP4) and ghrelin plasma levels with insulin resistance and disease severity in non-diabetic patients with hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2020 Sep;29(9):828–32.

17. Buerger C, Richter B, Woth K, Salgo R, Malisiewicz B, Diehl S, et al. Interleukin-1 β Interferes with Epidermal Homeostasis through Induction of Insulin Resistance: Implications for Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012 Sep;132(9):2206–14.

18. Shen AS, Johnson JS, Kerns ML. Dietary Factors and Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2023 Oct 30 [cited 2023 Nov 15]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-023-01056-1>

19. Karagaiah P, Daveluy S, Ortega-Loayza A, Gulliver W, Szepietowski J, Grabbe S, et al. Update on Hormonal Therapy in Hidradenitis Suppurativa. *JDD*. 2023 Apr 1;22(4):369–74.

20. Deckers IE, Janse IC, van der Zee HH, Nijsten T, Boer J, Horváth B, et al. Hidradenitis suppurativa (HS) is associated with low socioeconomic status (SES): A cross-sectional reference study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):755-759.e1.

21. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Association of Low Socioeconomic Status With Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2018 Sep 1;154(9):1086–8.

22. Diamantis DV, Karatzi K, Kantaras P, Liatis S, Iotova V, Bazdraska Y, et al. Prevalence and Socioeconomic Correlates of Adult Obesity in Europe: The Feel4Diabetes Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 1;19(19).

23. Jamal A, Phillips E, Gentzke AS, Homa DM, Babb SD, King BA, et al. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Jan 19;67(2):53–9.

24. Martín Álvarez JM, Barrientos Marín J, Millán JM. The relationship between the socio-economic gradient and cigarette consumption in Spain. *Adicciones*. 2022 Apr 1;34(2):94–109.

25. Hurley, H (eds Roenigk, R. K., Roenigk, H. H. Jr). *Dermatologic Surgery: Principles and Practice*. In CRS Press; 1989. p. 729–39.

26. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):211–3.

27. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *British Journal of Dermatology*. 2009 Oct;161(4):831–9.

28. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Parallel Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 18;157(12):846.

29. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS 4), a novel dynamic scoring system to assess

- HS severity. *British Journal of Dermatology*. 2017 Nov;177(5):1401–9.
30. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jun;30(6):989–94.
 31. Tzellos T, Van Straalen KR, Kyrgidis A, Alavi A, Goldfarb N, Gulliver W, et al. Development and validation of IHS4 -55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):395–401.
 32. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, Jemec GB, Svensson A, Manolache L, et al. Quality of life measurement in hidradenitis suppurativa: position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on Quality of Life and Patient-Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Sep;33(9):1633–43.
 33. Kimball AB, Kirby J, Ingram JR, Tran T, Pansar I, Ciaravino V, et al. Burden of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Literature Review of Patient Reported Outcomes. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Jan 6;
 34. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, et al. The Burden of Hidradenitis Suppurativa Signs and Symptoms in Quality of Life: Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 2021 Jun 22;18(13):6709.
 35. Canoui-Poitine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Jun;133(6):1506–11.
 36. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Dec;40(8):891–3.
 37. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Jun;34(6):1309–18.
 38. Cazzaniga S, Pezzolo E, Bettoli V, Abeni D, Marzano AV, Patrizi A, et al. Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multidimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020 Oct;S0022202X20321849.
 39. Thorlacius L, Riis PT, List EK, Christensen R, Jemec GBE. Sub-classification of Hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res [Internet]*. 2020 Oct 21 [cited 2021 Mar 2]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-020-02149-z>
 40. González-Manso A, Agut-Busquet E, Romani J, Vilarrasa E, Bittencourt F, Mensa A, et al. Hidradenitis Suppurativa: Proposal of Classification in Two Endotypes with Two-Step Cluster Analysis. *Dermatology*. 2020 Nov 10;1–7.
 41. Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Salvador-Rodríguez L, Sánchez-Díaz M, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Implications of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes in Cardiovascular Risk and Treatment Decisions: A Retrospective Cohort Study. *Dermatology*. 2021 Jan 21;1–6.

42. Melgosa Ramos F, García-Ruiz R, Mateu Puchades A, Martorell A. ¿Podemos mejorar el pronóstico de la hidradenitis suppurativa? Definiendo a los pacientes en la “ventana de oportunidad”. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2023 Mar;S0001731023001795.
43. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Goebeler M, Hetzer FH, Just E, et al. S2k guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa – Short version. *J Deutsche Derma Gesell*. 2024 May 21;ddg.15412.
44. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brasasard A, Burkhart C, et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. Part II: Topical, Intralesional, and Systemic medical Management. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Mar 25]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962219303688>
45. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Apr;29(4):619–44.
46. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1009–17.
47. Mansilla-Polo M, Escutia-Muñoz B, Botella-Estrada R. Narrative review and update on biologic and small molecule drugs for hidradenitis suppurativa: an entity with a promising future. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2023 May;S0001731023003551.
48. Bui H, Bechara FG, George R, Goldberg S, Hamzavi I, Kirby JS, et al. Surgical Procedural Definitions for Hidradenitis Suppurativa Developed by Expert Delphi Consensus. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2023 Feb 22 [cited 2023 Feb 26]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2801444>
49. Aarts P, van Huijstee JC, van der Zee HH, van Doorn MBA, van Straalen KR, Prens EP. Adalimumab in conjunction with surgery compared with adalimumab monotherapy for Hidradenitis Suppurativa; a randomized controlled trial in a real-world setting. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023 Apr;S019096222300734X.
50. Pascual JC, Hernández-Quiles R, Sánchez-García V, Viudez-Martínez A, Belinchón I, Sivera F. Topical and Intralesional Therapies for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Literature Review. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2023 Dec;S0001731023010062.
51. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
52. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143–421.
53. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20–42.
54. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013

- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
55. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19–25.
 56. Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative Overall Comorbidity Burden Among Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 1;155(7):797.
 57. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jan;36(1):41–7.
 58. Pescitelli L, Ricceri F, Prignano F. Hidradenitis suppurativa and associated diseases. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Jun;(153(3 Suppl 2)):8–17.
 59. Krajewski PK, Matusiak Ł, Ständer S, Thaçi D, Szepietowski JC, Zirpel H. Risk of cardiovascular disorders in hidradenitis suppurativa patients: a large-scale, propensity-matched global retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. 2024 Jun;63(6):799–805.
 60. Chiricozzi A, Veraldi S, Fabbrocini G, Didona B, Pasquinucci S, Micali G, et al. The Hidradenitis Suppurativa (HS) “Multidisciplinary Unit”: a rationale and practical proposal for an organised clinical approach. *European Journal of Dermatology*. 2018 Mar;28(2):274–5.
 61. Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD, Blasco AJ, Suarez C, Marin I, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):129–44.
 62. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Jan;S0190962221002139.
 63. Chmiel C, Vavricka SR, Hasler S, Rogler G, Zahnd N, Schiesser S, et al. Feasibility of an 8-item questionnaire for early diagnosis of inflammatory bowel disease in primary care. *J Eval Clin Pract*. 2019 Feb;25(1):155–62.
 64. Kjaersgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):216–20.
 65. Pinter A, Kokolakis G, Rech J, Biermann MHC, Häberle BM, Multmeier J, et al. Hidradenitis Suppurativa and Concurrent Psoriasis: Comparison of Epidemiology, Comorbidity Profiles, and Risk Factors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):721–34.
 66. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2021 Feb;68(2):130–6.
 67. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138–50.
 68. Alshahawey M, Ghazy M, El Morshedy M, El Said NO. Cost-effectiveness analysis of once-weekly semaglutide vs. once-daily liraglutide administered subcutaneously in patients with overweight and obesity: a decision analysis. *Eur Rev*

Med Pharmacol Sci. 2024 May;28(9):3365–74.

69. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403–13.
70. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221–32.
71. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brasasard A, Burkhart C, et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. Part I: Diagnosis, Evaluation, and the use of Complementary and Procedural Management. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Mar 25]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962219303676>
72. Daxhelet M, Suppa M, Benhadou F, Djamei V, Tzellos T, Ingvarsson G, et al. Establishment of a European Registry for hidradenitis suppurativa/acne inversa by using an open source software. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1424–6.
73. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210–6.
74. Heudens S, Sarkis AS, Daoud M, Daxhelet M, Benhadou F, Suppa M, et al. Belgian patients of the European Registry for Hidradenitis Suppurativa (ERHS-Be): data, scores and phenotypes since 2015. *Dermatology*. 2024 Apr 15;
75. Chiricozzi A, Giovanardi G, Caposiena Caro DR, Iannone M, De Simone C, Cannizzaro MV, et al. Characterization of comorbid conditions burdening hidradenitis suppurativa: a multicentric observational study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020 Jun;155(3):335–40.
76. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1142–55.
77. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout.
78. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888.
79. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb;32(2):298–306.
80. González P, Pérez SM, Martínez E, de B, de Salas M, Ramiro M, et al. P-315 - CARCINOMA EPIDERMÓIDE SOBRE SINUS PILONIDAL.
81. Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. *Rev Esp Salud Pública*.

82. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2434–8.
83. Menéndez Torre EL, Ares Blanco J, Conde Barreiro S, Rojo Martínez G, Delgado Alvarez E. Prevalencia de diabetes mellitus en 2016 en España según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2021 Feb;68(2):109–15.
84. Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: La visión del cardiólogo. *Revista Española de Cardiología*. 2015;15:2–7.
85. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(6):572–8.
86. Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Asociación entre la hidradenitis suppurativa y el síndrome metabólico: Revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019 May;110(4):279–88.
87. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/SALUD_MENTAL.pdf.
88. Özkur E, Karadağ AS, Üstüner P, Aksoy B, Eşme P, Çalışkan E, et al. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Apr;46(3):532–40.
89. Kjærsgaard Andersen R, Pedersen OB, Eidsmo L, Jemec GBE, Saunte DML. Initial steps towards developing a predictive algorithm of disease progression for hidradenitis suppurativa: results from a Cox proportional hazard regression analysis on disease progression amongst a cohort of 335 Danish patients with hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2024 Jan 3;ljad530.
90. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jul;28(7):907–14.
91. Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZN, McElhone K, Lunt M, et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):510–8.
92. Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020 Jul;111(6):481–6.
93. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):460–7.
94. Schultheis M, Grabbe S, Staubach P, Hennig K, Mauch M, Burckhardt M, et al. Drivers of disease severity and burden of hidradenitis suppurativa: a cross-sectional analysis on 553 German patients. *Int J Dermatol*. 2024 Feb;63(2):188–95.
95. Bianchi L, Caposiena Caro RD, Ganzetti G, Molinelli E, Dini V, Oranges T, et al. Sex-related differences of clinical features in hidradenitis suppurativa: analysis of an Italian-based cohort. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019 Jul;44(5):e177–80.

96. Mintoff D, Agius R, Benhadou F, Das A, Frew JW, Pace NP. Obesity and Hidradenitis Suppurativa: Targeting meta-inflammation for therapeutic gain? *Clinical and Experimental Dermatology*. 2023 May 12;llad182.
97. Ferguson LD, Brown R, Celis-Morales C, Welsh P, Lyall DM, Pell JP, et al. Association of central adiposity with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2137–42.
98. Han JH, Lee JH, Han KD, Kim HN, Bang CH, Park YM, et al. Increased risk of psoriasis in subjects with abdominal obesity: A nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2019 Aug;46(8):695–701.
99. Jørgensen A -H. R, Yao Y, Ghazanfar MN, Ring HC, Thomsen SF. Burden, predictors and temporal relationships of comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa: a hospital-based cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Mar;34(3):565–73.
100. Li F, Qi JJ, Li LX, Yan TF. Impact of insulin resistance on IVF/ICSI outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun 3;299:54–61.
101. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):216-225.e5.
102. González-González JG, Violante-Cumpa JR, Zambrano-Lucio M, Burciaga-Jimenez E, Castillo-Morales PL, Garcia-Campa M, et al. HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022 Nov;29(6):547–64.
103. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):599–605.
104. Chan AA, Li H, Li W, Pan K, Yee JK, Chlebowski RT, et al. Association between baseline insulin resistance and psoriasis incidence: the Women's Health Initiative. *Arch Dermatol Res*. 2022 Nov;314(9):869–80.
105. Huang D, Zhong X, Jiang Y, Kong L, Ma R, Lu J, et al. Insulin Resistance Impairs Biological Agents Response in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Insights from a Prospective Cohort Study in China. *Br J Dermatol*. 2024 Apr 18;ljae147.
106. Ureña-Paniego C, Gamissans-Cañada M, Molina-Leyva A, Romaní J. Pilonidal Sinus Disease is Associated with Severe Hidradenitis Suppurativa in a Spanish Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2023 Sep 27;103:adv6569.
107. Riera-Martí N, Vilarrasa E, López-Llunell C, Gamissans M, Sin M, Romaní J. Gluteal Hidradenitis Suppurativa: Analysis of 83 Patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Dec 2;S0001-7310(23)00932-8.
108. Benhadou F, Van der Zee HH, Pascual JC, Rigopoulos D, Katoulis A, Liakou AI, et al. Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1198–206.
109. Montero-Vilchez T, Salvador-Rodriguez L, Sanchez-Diaz M, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, et al. Clinical selection criteria in new clinical trials of hidradenitis suppurativa: External validity and implications on the daily clinical practice. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14254.

110. Jørgensen AHR, Yao Y, Thomsen SF, Ring HC. Treatment of hidradenitis suppurativa with tetracycline, doxycycline, or lymecycline: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2021 Jul;60(7):785–91.
111. Iannone M, Janowska A, Bartolomei G, Puntoni M, Oranges T, Romanelli M, et al. Systemic antibiotics in hidradenitis suppurativa: efficacy and effects of body mass index and smoking pack-year on the response to therapy. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Jun 25];34(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14919>
112. Frew JW, Singh N, Jiang CS, Vaughan R, Krueger JG. The Impact of Body Mass Index Upon the Efficacy of Adalimumab in Hidradenitis Suppurativa. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603281.
113. Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padial-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, et al. Short-Term Effectiveness, Safety, and Potential Predictors of Response of Secukinumab in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa Refractory to Biologic Therapy: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2023 Mar 9 [cited 2023 Mar 13]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-023-00906-2>
114. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Dec;41(8):852–7.
115. Vural S, Baskurt D, Yıldırıcı Ş, Rasulova G, Danacı S, Botsalı A. Evaluating dietary considerations in hidradenitis suppurativa: a critical examination of existing knowledge. *Int J Dermatology*. 2024 Feb 26;ijd.17101.
116. Lorite-Fuentes I, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Potential Benefits of the Mediterranean Diet and Physical Activity in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study in a Spanish Population. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):551.
117. Barrea L, Fabbrocini G, Annunziata G, Muscogiuri G, Donnarumma M, Marasca C, et al. Role of Nutrition and Adherence to the Mediterranean Diet in the Multidisciplinary Approach of Hidradenitis Suppurativa: Evaluation of Nutritional Status and Its Association with Severity of Disease. *Nutrients*. 2018 Dec 28;11(1).
118. Danby FW. Diet in the prevention of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S52-54.
119. Kurzen H, Kurzen M. Secondary prevention of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Reports*. 2019 Sep 19;11(2):8243.
120. Aboud C, Zamaria N, Cannistrà C. Treatment of hidradenitis suppurativa: Surgery and yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)–exclusion diet. Results after 6 years. *Surgery*. 2020 Jun;167(6):1012–5.
121. Verde L, Cacciapuoti S, Caiazzo G, Megna M, Martora F, Cavaliere A, et al. Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of hidradenitis suppurativa (Acne Inversa): an effective and safe tool for improvement of the clinical severity of disease. Results of a pilot study. *J Transl Med*. 2024 Feb 13;22(1):149.
122. Damiani G, Mahroum N, Pigatto PDM, Pacifico A, Malagoli P, Todorovic D, et al. The Safety and Impact of a Model of Intermittent, Time-Restricted Circadian Fasting (‘Ramadan Fasting’) on Hidradenitis Suppurativa: Insights from a Multicenter, Observational, Cross-Over, Pilot, Exploratory Study. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
123. Haddad NR, Badieli B, Williams KL, Garza LA. Positive correlation of

hidradenitis suppurativa and ultra-processed foods consumption. *Arch Dermatol Res*. 2024 May 17;316(5):172.

124. Garcovich S, De Simone C, Giovanardi G, Robustelli E, Marzano AV, Peris K. Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: a new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Apr;44(3):283–9.

125. Hidradenitis suppurativa: Patient experiences with bariatric surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Apr 1;68(4):AB89.

126. Canard C, Cives A, Gaubil-Kaladjian I, Bertin E, Viguier M. Impact of Bariatric Surgery on Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(6):adv00471.

127. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GBE. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014 Sep;94(5):553–7.

128. Chierici A, Bulsei J, De Fatico S, Alromayan M, Alamri A, Pavone G, et al. Effects of bariatric surgery on severe suppurative hidradenitis: Results of a nationwide administrative data study in France. *Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2024 Apr [cited 2024 May 2];38(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.19649>

129. Mandour MO, Al-Musawi S, Idowu E, Long PF, Rashidghamat E, Oben JA. Metabolic endoscopy and a simplified low-carbohydrate–high-dietary fiber template as novel treatments for hidradenitis suppurativa – A case series. *JAAD Case Reports*. 2023 Apr;34:23–6.

130. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Patients With Inflammatory Arthritis or Psoriasis: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol*. 2024 Jan 1;30(1):26–31.

131. Jennings L, Nestor L, Molloy O, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. The treatment of hidradenitis suppurativa with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide. *British Journal of Dermatology*. 2017 Sep;177(3):858–9.

132. Khandalavala BN. A Disease-Modifying Approach for Advanced Hidradenitis Suppurativa (Regimen with Metformin, Liraglutide, Dapsone, and Finasteride): A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2017 Jul 13;9(2):70–8.

133. Nicolau J, Nadal A, Sanchís P, Pujol A, Masmiquel L, Nadal C. Liraglutide for the treatment of obesity among patients with hidradenitis suppurativa. *Medicina Clínica*. 2023 Dec;S0025775323006784.

134. Lyons D, Nathan A, Pender E, Murray G, Smith C, Kirby B, et al. Semaglutide for weight loss in obese patients as an adjunctive treatment for hidradenitis suppurativa: its impact on disease control and quality of life. *British Journal of Dermatology*. 2024 May 21;ljae216.

135. Posada Posada MI, Alora MB, Lima XTV. Impact of semaglutide use in obese and diabetic patients with hidradenitis suppurativa. *Acad Dermatol Venereol*. 2024 Oct 19;jdv.20392.

136. Melnik BC. Metformin attenuates mechanistic target of rapamycin complex 1/hypoxia-inducible factor-1 α -driven glycolysis reducing keratinocyte and T helper 17 cell proliferation in hyperproliferative inflammatory skin diseases. *British Journal of Dermatology*. 2023 Nov 16;189(6):652–3.

137. Petrasca A, Hambly R, Kearney N, Smith CM, Pender EK, Mac Mahon J, et al. Metformin has anti-inflammatory effects and induces immunometabolic reprogramming

- in hidradenitis suppurativa via multiple mechanisms. *British Journal of Dermatology*. 2023 Aug 30;ljad305.
138. Cho M, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Metformin: A Potential Treatment for Acne, Hidradenitis Suppurativa and Rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2023 Dec 11;103:adv18392.
139. Masson R, Shih T, Jeong C, Shi VY, Hsiao JL. Hormonal Treatments in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *JDD*. 2023 Aug 1;22(8):785–94.
140. Senent-Valero M, Matijasevich A, Jara-Rico N, Sivera F, Pascual JC. Drug survival of metformin in patients with hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2023 Dec 20;190(1):125–7.
141. Resident ATT. Integrated multidisciplinary approach to hidradenitis suppurativa in clinical practice,,. 2020;5.
142. Annunziata G, Santaniello MG, Cristiano NMV, Chieffi S, Argenziano G, Ragozzino G, et al. Low-FODMAP diet and hidradenitis suppurativa: the role of nutritionists in the management of dermato-endocrine disorders. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2024 Feb 21;

Anexo I: Hoja de información y consentimiento informado para la inclusión de datos clínicos en el Registro de Hidradenitis supurativa del Hospital Universitari Son Espases (Reg-HiS-HUSE)

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA SU INCLUSIÓN EN EL REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Registro de Hidradenitis Supurativa del Hospital Universitari Son Espases (RegHiS-HUSE)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Juan Garcías Ladaria*

CARGO, UNIDAD, CENTRO: Facultativo Especialista, Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Son Espases

TELÉFONO: 871205000

CORREO ELECTRÓNICO: huse.hidradenitis@ssib.es

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de las Islas Baleares, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Si tiene alguna duda diríjase a *Juan Garcías Ladaria*, del Servicio de Dermatología del Hospital Universitari Son Espases.

DESCRIPCIÓN GENERAL

Usted sufre hidradenitis supurativa (HS). Se trata de una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente al 1% de la población según los últimos estudios en países de nuestro entorno. La epidemiología exacta en nuestro medio (por ejemplo, la frecuencia, la duración, el curso de la enfermedad), las causas, las enfermedades que se asocian, los factores desencadenantes, la respuesta al tratamiento, y el impacto de la enfermedad todavía están mal definidos.

El objetivo de este registro es reunir información de los pacientes con HS que acuden al Servicio de Dermatología del Hospital Universitari Son Espases (HUSE) para poder mejorar el conocimiento respecto la enfermedad y responder a todas estas preguntas. Además, los datos que se recojan podrán utilizarse también para evaluar las carencias y mejorar la calidad de la atención. Los datos disponibles serán codificados de tal manera que no podrá identificarse directamente al paciente, almacenados, procesados informáticamente, y analizados a intervalos regulares con el objetivo de ser publicados en revistas médicas especializadas, y para ayudar a mejorar la atención médica a futuros pacientes con HS. Los requisitos previos para su participación es que sea informado sobre estos objetivos y que haya firmado y fechado el consentimiento informado por escrito para este estudio.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Si usted autoriza la participación, algunos datos sobre su historial médico, tales como datos epidemiológicos generales, la aparición de la HS, enfermedades concomitantes, medicación, posibles causas, datos sobre su exploración y los tratamientos (incluyendo su eficacia y tolerabilidad), se documentarán mediante un registro básico de entrada. Después de la entrada básica en la visita inicial, se registrarán datos adicionales sobre su enfermedad en visitas de revisión que se llevarán a cabo cada 3-6 meses, incluyendo el curso de la enfermedad y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se lleven a cabo.

El registro se ha diseñado como un registro abierto indefinido. Sin embargo, se ha establecido una duración mínima de 5 años, sujeta a la disponibilidad de recursos humanos y materiales.

Usted tiene el derecho de hacer preguntas a su médico responsable y a los miembros del equipo investigador con respecto a todos los aspectos de este registro en cualquier momento.

Mediante la firma de este consentimiento informado por escrito sobre este estudio, usted declara que su médico responsable y el equipo investigador están autorizados a entrar los datos relevantes sobre su enfermedad en el Registro de Hidradenitis Supurativa del Hospital Universitari Son Espases (RegHiS-HUSE) y que estos datos pueden ser analizados científicamente junto con los datos de otros pacientes afectados de Hidradenitis Supurativa.

ESTUDIOS EN MENORES DE EDAD y/o PERSONAS CON LA CAPACIDAD MODIFICADA PARA DAR SU CONSENTIMIENTO

Le informamos que, al tratarse de la participación de su hijo, que tiene 12 años cumplidos, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos (*si el menor es mayor de 12 años*). Asimismo, se garantiza al menor el acceso a la información relativa a la utilización de su información cuando éste alcance la mayoría de edad y tendrá también el derecho a la revocación del consentimiento y, en el caso de no ejercerlo, este documento se considerará vigente. Además, de acuerdo a la legislación vigente, los responsables del estudio han puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo si es necesario.

El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que está firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro, este hecho debe quedar suficientemente documentado.

Asimismo, el menor siempre debe ser escuchado incluso si tiene menos de 12 años, si tiene madurez suficiente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Este registro no afectará al tratamiento de su enfermedad de ninguna manera. Se trata de un estudio puramente observacional (no intervencionista). La participación en este registro no está por tanto vinculado a ningún riesgo o desventaja para usted. Usted es

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

libre de no participar en el registro sin que esto influya de ninguna manera en el tratamiento médico de su HS. Asimismo, usted puede retirar su consentimiento informado en cualquier momento sin ninguna consecuencia negativa y sin tener que dar ninguna razón de ello.

CONFIDENCIALIDAD

Responsable del tratamiento: Juan Garcías Ladaria.

Finalidad de la recogida de datos: investigación epidemiológica y biomédica.

Destinatarios de la información: La información que se ceda por parte del paciente será custodiada por el equipo de investigación, que podrán usarla para:

1. Elaborar estudios descriptivos que serán divulgados en revistas científicas.
2. Diseñar protocolos para mejorar la atención médica.

Plazo máximo de conservación de los datos: los datos se conservarán de forma indefinida.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), para lo cual deberá dirigirse al investigador principal responsable de tratamiento en las siguientes direcciones:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Juan Garcías Ladaria*

CARGO, UNIDAD, CENTRO: Facultativo Especialista, Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Son Espases

TELÉFONO: 871205000

CORREO ELECTRÓNICO: huse.hidradenitis@ssib.es

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un sistema automatizado de datos de carácter personal que cumple con todas las medidas de seguridad de acceso restringido al objetivo descrito en este documento.

Para garantizar la confidencialidad de la información obtenida, sus datos y la muestra estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la Administración sanitaria o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos imprescindibles necesarios para poder realizar el estudio, y que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la Seguridad Social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación de las Islas Baleares y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Igualmente se le informa que usted podrá realizar cualquier consulta sobre este tratamiento ante la Delegación de Protección de Datos del Servicio de Salud de las Islas Baleares la cual tiene su sede en la calle de la Reina Esclarmunda, 9, de Palma (Islas Baleares) y su correo electrónico de contacto es dpd@ibsalut.es.

En cualquier caso, usted puede dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos para cualquier reclamación derivada del tratamiento de sus datos personales.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto fuera de lo que le suponga acudir a su cita médica, ni será recompensado económicamente. Su médico no va a recibir tampoco compensación alguna y ha declarado no tener conflicto de intereses.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin dar ningún tipo de explicación, sin que por ello se altere la relación con su médico o el tratamiento que debe usted recibir.

Si usted decide revocar su consentimiento, no se recogerán nuevos datos, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

AGRADECIMIENTO

Sea cual sea su decisión, tanto el promotor como el equipo investigador quieren agradecer su tiempo y atención. Usted está contribuyendo al mejor conocimiento y cuidado de su enfermedad, lo que en el futuro puede beneficiar a multitud de personas.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INCLUSIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EL REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

TÍTULO DEL ESTUDIO: REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Juan Garcias Ladaria, Facultativo Especialista de Dermatología.* huse.hidradenitis@ssib.es

CENTRO: Hospital Universitari Son Espases

Yo, _____

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con: **Juan Garcias Ladaria / Inés Gracia Darder.**
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- ☐ Comprendo que, si decido retirarme del estudio, los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que me puedan interesar a mí o a mis familiares: *(indicar una de las casillas)*

- ☐ Quiero ser informado.
- ☐ No quiero ser informado, pero acepto que mi médico contacte con mis familiares si dichos resultados les pueden afectar.
- ☐ Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar mis datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.
- ☐ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INCLUSIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EL REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

(REPRESENTANTE)

TÍTULO DEL ESTUDIO: REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Juan Garcías Ladaria, Facultativo Especialista de Dermatología.* huse.hidradenitis@ssib.es

CENTRO: Hospital Universitari Son Espases

Yo, _____, en calidad de representante de _____.

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con: ***Juan Garcías Ladaria / Inés Gracia Darder.***
- ☐ Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- ☐ Comprendo que, si el paciente decide retirarse del estudio, los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados.
- ☐ En mi presencia se ha dado a (*nombre del participante*) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que (*nombre del participante*) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que me puedan interesar a mí o a mis familiares: (*indicar una de las casillas*)

- ☐ Quiero ser informado.
- ☐ No quiero ser informado, pero acepto que mi médico contacte con mis familiares si dichos resultados les pueden afectar.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

☐ Comprendo que _____ tiene los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INCLUSIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EL REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

(ANTE TESTIGO)

TÍTULO DEL ESTUDIO: REGISTRO DE HIDRADENITIS SUPURATIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (RegHiS-HUSE)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Juan Garcías Ladaria, Facultativo Especialista de Dermatología. huse.hidradenitis@ssib.es*

CENTRO: Hospital Universitari Son Espases

Yo, _____, declaro bajo mi responsabilidad que _____.

☐ Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

☐ Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

☐ Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

☐ Ha hablado con: ***Juan Garcías Ladaria / Inés Gracia Darder.***

☐ Manifiesta que comprende que su participación es voluntaria.

☐ Manifiesta que comprende que puede retirarse del estudio y solicitar la destrucción de su muestra:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

☐ Manifiesta que comprende que si decide retirarse del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que puedan interesar al paciente o a sus familiares:

- ☐ El paciente manifiesta que quiere ser informado.
- ☐ El paciente manifiesta que no quiere ser informado, pero acepto que el médico del paciente contacte con sus familiares si dichos resultados les pueden afectar.

☐ Manifiesta que comprende que tiene los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

☐ Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Firma del testigo:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Anexo 2: Cuestionario de calidad de Vida DLQI

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | |
|----|--|---|---------------------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido picaazón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Sí ☐
No ☐ | Sin relación ☐ |
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares ? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ? | Muchísimo ☐
Mucho ☐
Un poco ☐
Nada ☐ | Sin relación ☐ |

10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su **tratamiento** de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?
- | | | | |
|-----------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| Muchísimo | ☐ | | |
| Mucho | ☐ | | |
| Un poco | ☐ | | |
| Nada | ☐ | Sin relación | ☐ |

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

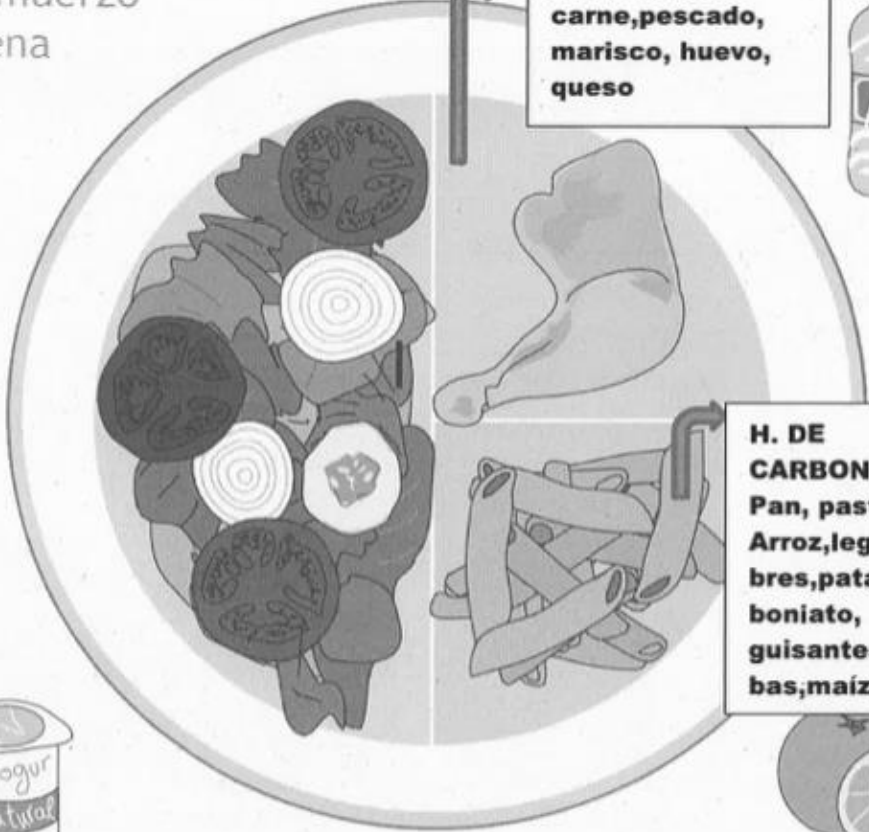
Anexo 3: Dietas facilitadas a los pacientes



Método del plato

(Plato plato tamaño estándar 24 cm.)

Almuerzo
Cena







PROTEINAS:
carne, pescado,
marisco, huevo,
queso

H. DE CARBONO:
Pan, pasta,
Arroz, legum
bres, patata,
boniato,
guisantes, ha
bas, maíz.







La mitad del plato para las verduras, que pueden ser: frescas (lechuga, tomates, pepinos, cebollas, espárragos...), cocidas (judías verdes, espinacas, acelgas...) o a la plancha.

Una cuarta parte del plato para los alimentos proteicos: carnes (retirar la grasa visible), pescados (blanco o azul) y huevos.

Una cuarta parte del plato para los farináceos: arroz, pasta, legumbres, pan, patata...

Postre: Una pieza mediana de fruta o un yogur.

c 2011 miguel flores & imagina3. Todos los derechos reservados. www.nutricondm.com



BERENAR	• 200 cl de llet desnatada (un tassó) o 2 logurts desnatats. • 60 g de pa o 45 g de pa torrat o cereals o 5 galetes d'inca o 15 galetes d'inca petites.
MITJAN MATÍ	• 40 g de pa o 30 g de pa torrat o cereals o 3 galetes d'inca o 9 galetes d'inca petites. • 40 g de formatge tendre o 25 g d'embotits sense greix o de tonyina al natural.
DINAR	• 1 plat de VERDURA o d'ENSALADA: 300 g de bledes, espinacs, bolets, espàrecs, tomàtiques, pebres, col, albergínies, colfiori, bròquil, carabassó o 200 g de porros, cebes tendres, mongetes verdes o 100 g de carxofes, ceba, remolatxa, pastanagues, cols de Brussel·les. • Escolliu (4) de FARINACIS: - 50 g de patata - 60 g de pèsols o de faves - 20 g de llegums secs: llenties, ciurons, mongetes (60 g cuits) - 15 g d'arròs o pasta (45 g cuits) - 20 g de pa • PROTEÏNES: 100 g de carn (bou, vedella, conill, pollastre, indiot) o 130 g de qualsevol peix. • 1 FRUITA mitjana (*): 100 g de plàtan, cireres, raïm, nispros o 160 g de pera, poma o 200 g de taronja, melicó, kiwi, prunes, pinya, fraules o 400 g de meló, síndria.(*)
BERENAR	• 40 g de pa o 30 g de pa torrat o cereals o 3 galetes d'inca o 9 galetes d'inca petites. • 40 g de formatge tendre o 25 g d'embotits sense greix o de tonyina al natural.
SOPAR	• 1 plat de VERDURA o d'ENSALADA: 300 g de bledes, espinacs, bolets, espàrecs, tomàtiques, pebrus, col, albergínies, colfiori, bròquil, carabassó o 200 g de porros, cebes tendres, mongetes verdes o 100 g de carxofes, cebes, remolatxa, pastanagues, cols de Brussel·les. • Escolliu (4) de FARINACIS: - 50 g de patates - 60 g de pèsols o de faves - 20 g de llegums secs: llenties, ciurons, mongetes (60 g cuits) - 15 g d'arròs o de pasta (45 g cuits) - 20 g de pa • PROTEÏNES: 100 g de carn (bou, vedella, conill, pollastre, indiot) o 130 g de qualsevol peix. O escolliu (2): 50 g d'embotits sense greix o 40 g de formatge sense greix o 1 ou (1 o 2 vegades per setmana). • 1 FRUITA mitjana (*)
ABANS D'ANAR A DORMIR	• Escolliu 200 cl de llet desnatada o 2 logurts desnatats.
	Greixos afegits: 3 cullerades soperes d'oli, preferiblement d'oliva, en tot el dia. <i>Els aliments s'han de pesar crus i nets.</i>

• Pesau els aliments.
• Consumiu els aliments crus o cuinats al vapor, bullits, a la planxa, al forn, a la papillota o al micro-ones.
• No utilitzeu mantega ni margarina. Hi podeu posar llimona, vinagre, herbes aromàtiques, all, julivert i espècies.

• Menjau a poc a poc.
• Llevau el greix visible de la carn.
• Endolciu amb sacarina o aspartam.
• Begudes lliures: aigua, infusions, cafè, gasosa, refrescs *light*.
• Consultau-nos abans de menjar aliments per a diabètics.

Caminau una hora cada dia

DESAYUNO	• 200 cc de Leche desnatada (un vaso) o 2 yogures desnatados. • 40 g de pan o 30 g de tostadas o cereales o 3 galletas de Inca o 9 galletas de Inca pequeñas.
MEDIA MAÑANA	• 40 g de pan o 30 g de tostadas o cereales o 3 galletas de Inca o 9 galletas de Inca pequeñas. • 40 g de queso fresco o 25 g de fiambre no graso o atún al natural.
COMIDA	• 1 Plato de VERDURA o ENSALADA: 300 g de acelgas, espinacas, setas, espárragos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, brécol, calabacín o 200 g de puerros, cebolletas, judías verdes o 100 g de alcachofas, cebolla, remolacha, zanahorias, coles de Bruselas. • Escoger (3) de FARINÁCEOS: - 50 g de patatas. - 60 g de guisantes o habas. - 20 g de legumbres secas, lentejas, garbanzos, alubias (60 g cocidas) - 15 g de arroz o pasta (45 g cocido). - 20 g de pan • PROTEÍNAS: 100 g de carne (buey, ternera, conejo, pollo, pavo) o 130 g de cualquier pescado. • 1 FRUTA pequeña (*): 75 g de plátano, cerezas, uvas, nísperos o 120 g de pera, manzana, o 150 g de naranja, melocotón, kiwi, ciruela, piña, fresa o 300 g de melón, sandía.
MERIENDA	• 1 FRUTA pequeña (*)
CENA	• 1 Plato de VERDURA o ENSALADA: 300 g de acelgas, espinacas, setas, espárragos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, brécol, calabacín o 200 g de puerros, cebolletas, judías verdes o 150 g de alcachofas, cebolla, remolacha, zanahorias, coles de Bruselas. • Escoger (3) de FARINÁCEOS: - 50 g de patatas. - 60 g de guisantes o habas. - 20 g de legumbres secas, lentejas, garbanzos, alubias (60 g cocidas) - 15 g de arroz o pasta (45 g cocido). - 20 g de pan • PROTEÍNAS: 100 g de carne (buey, ternera, conejo, pollo, pavo) o 130 g de cualquier pescado. O escoger (2): 50 g de fiambre no graso o 40 g de queso no graso o 1 huevo (1 ó 2 veces por semana). • 1 FRUTA pequeña (*)
ANTES DE ACOSTARSE	• Escoger 200 cc de leche desnatada (un vaso) o 2 yogures desnatados.
Grasas añadidas: 2 y 1/2 cucharadas soperas de aceite, preferiblemente de oliva, para todo el día. <i>Los pesos de los alimentos son en crudo y en limpio</i>	
• Pesar los alimentos. • Consumir los alimentos crudos o cocidos al vapor, hervidos, a la plancha, al horno, en papillote o al microondas. • No utilizar mantequilla ni margarina. Se puede utilizar: limón, vinagre, hierbas aromáticas, ajo, perejil y especias.	• Comer despacio. • Quitar la grasa visible de la carne. • Endulzar con sacarina o aspartamo. • Bebidas libres: agua, infusiones, café, gaseosa, refresco <i>light</i>. • Consúltelos antes de comer alimentos para diabéticos.

Caminar 1 hora al día

