



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio de los niveles séricos de los
biomarcadores de disfunción endotelial
y aterosclerosis en pacientes con
Hidradenitis Supurativa (acné inverso)**

**Study of serum levels of biomarkers of endothelial
dysfunction and atherosclerosis in patients with
Hidradenitis Suppurativa (acne inversa)**

Autora: Marta Ruiz Solana

Director: Marcos A. González López

Santander, Junio 2022

ABREVIATURAS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HIDRADENITIS SUPURATIVA

- 1.1.1 Concepto
- 1.1.2 Epidemiología
- 1.1.3 Etiopatogenia
- 1.1.4 Manifestaciones clínicas
- 1.1.5 Escalas de gravedad
- 1.1.6 Tratamiento general
- 1.1.7 Comorbilidades

1.2 HIDRADENITIS SUPURATIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

- 1.2.1 Factores de riesgo cardiovascular en hidradenitis supurativa
- 1.2.2 Enfermedad cardiovascular clínica
- 1.2.3 Aterosclerosis subclínica

1.3 BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

- 1.3.1 Disfunción endotelial
- 1.3.2 Angio-2
- 1.3.3 ADMA
- 1.3.4 OPG

2. OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

2.2 SECUNDARIO

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

3.2 PARTICIPANTES

3.3 RECOGIDA DE DATOS

- 3.3.1 Datos demográficos
- 3.3.2 Medidas antropométricas
- 3.3.3 Datos clínicos
- 3.3.4 Estudios analíticos
- 3.3.5 Estudios estadísticos

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

8. AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular
ADMA: dimetilarginina asimétrica
Ang-1: angiopoyetina 1
Ang-2: angiopoyetina 2
CU: colitis ulcerosa
DE: disfunción endotelial
DMF: dilatación mediada por flujo
EC: enfermedad de Crohn
ECV: enfermedad cardiovascular
eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial
ERC: enfermedad renal crónica
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
GIMc: grosor íntima-media carotídea
HS: hidradenitis supurativa
HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: intervalo de confianza
IMC: índice de masa corporal
IFN- γ : interferón gamma
IQR: rango intercuartil
IR: resistencia a la insulina
LES: lupus eritematoso sistémico
NO: óxido nítrico
OPG: osteoprotegerina
OR: odds ratio
PAT: tonometría de amplitud de pulso
RANK: receptor activador del factor nuclear B
RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear B
ROS: especies reactivas de oxígeno
SAPHO: síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis
SOP: síndrome de ovario poliquístico
TAD: tensión arterial diastólica
TAS: tensión arterial sistólica
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
VEGF: factor de crecimiento del endotelial vascular

RESUMEN

Introducción: La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia a una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares isquémicos. Las moléculas angiopoyetina 2 (Ang-2), dimetilarginina asimétrica (ADMA) y osteoprotegerina OPG se han visto implicadas en la disfunción endotelial y en la aterosclerosis en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

Objetivos: (1) Determinar las concentraciones séricas de Ang-2, ADMA y OPG en un grupo de pacientes con HS en comparación con un grupo de sujetos control emparejados por edad y sexo. (2) Investigar la existencia de asociación entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de estos biomarcadores.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles emparejados por edad y sexo en el que se incluyeron 75 pacientes con HS y 60 controles. Se midieron, entre otras variables, los niveles de los biomarcadores Ang-2, OPG y ADMA. Asimismo, se estratificó la HS en función de su gravedad mediante la escala HS-PGA, comparando los niveles séricos de las tres moléculas en los dos grupos de pacientes con HS, según la gravedad de la enfermedad.

Resultados: Se observó un incremento en los niveles de Ang-2 y ADMA en pacientes con HS respecto al grupo control: Ang-2: 1122.8 (804.2-1411.4) vs 623.9 (480.9-919.8), ADMA: 0.65 (0.55-0.76) vs 0.48 (0.39-0.62). Los niveles séricos de OPG fueron más altos en los controles, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Los pacientes con formas más graves de HS presentaron niveles significativamente más altos que los pacientes con formas más leves de Ang-2 y de OPG: Ang-2 765.7 (542.3-1010.1) vs 1306.4 (1016.2-1541.6), OPG 253.0 (202.4-441.1) vs 371.3 (291.0-607.9). Los niveles de ADMA fueron mayores en pacientes con HS grave, pero no fueron estadísticamente significativos.

Conclusiones: Los pacientes con HS presentan niveles séricos de Ang-2 y ADMA significativamente más altos que los sujetos del grupo control. Los niveles séricos de Ang-2 y de OPG se correlacionan con la gravedad de la HS. Este hecho sugiere que ambas moléculas podrían ser biomarcadores de gravedad en los pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave: hidradenitis supurativa, angiopoyetina-2, osteoprotegerina, dimetilarginina asimétrica

ABSTRACT

Introduction: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease associated with an increased prevalence of subclinical atherosclerosis and ischaemic cardiovascular events. The molecules angiopoietin 2 (Ang-2), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and osteoprotegerin OPG have been implicated in endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic inflammatory diseases.

Aims: (1) To determine the serum concentrations of Ang-2, ADMA and OPG in a group of patients with HS compared to a group of age- and sex- matched control subjects. (2) To investigate whether there is an association between disease severity and the serum levels of those biomarkers.

Methodology: An age- and sex-matched case-control study was performed. Seventy-five patients with HS and 60 controls were included. Serum Ang-2, ADMA and OPG levels were measured in all participants. In addition, HS was stratified according to severity using the HS-PGA scale, comparing the serum levels of the three molecules between the two groups of HS patients according to disease severity.

Results: Serum levels of Ang-2 and ADMA were significantly higher in patients with HS compared to the control group: Ang-2: 1122.8 (804.2-1411.4) vs 623.9 (480.9-919.8), ADMA: 0.65 (0.55-0.76) vs 0.48 (0.39-0.62). Serum OPG levels were also higher in controls, although this difference did not reach statistical significance. Patients with more severe forms of HS had significantly higher levels than patients with milder forms of Ang-2 and OPG: Ang-2: 765.7 (542.3-1010.1) vs 1306.4 (1016.2-1541.6), OPG 253.0 (202.4-441.1) vs 371.3 (291.0-607.9). ADMA levels were higher in patients with severe HS, but the differences not statistically significant.

Conclusions: Patients with HS have significantly higher serum levels of Ang-2 and ADMA than the controls. Serum levels of Ang-2 and OPG correlate with the disease severity in patients with HS. This may suggest that both molecules could be biomarkers of severity in patients with this disease.

Key words: hidradenitis suppurativa, angiopoietin-2, asymmetric dimethylarginine; osteoprotegerin,

1 INTRODUCCIÓN

1.1 HIDRADENITIS SUPURATIVA

1.1.1 Concepto

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como acné inverso o enfermedad de Verneuil (1), es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, recurrente y progresiva. Se desarrolla típicamente en las áreas corporales con mayor presencia de glándulas apocrinas, afectando principalmente a la región axilar e inguinal, pero también a las regiones perianal, perineal e inframamaria. (2) Clínicamente la HS se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos, abscesos y fístulas (actualmente denominadas túneles) generando ocasionalmente cicatrices remanentes. (3)

1.1.2 Epidemiología

La HS no ha sido muy estudiada epidemiológicamente. La mayor parte de los estudios publicados que analizan aspectos epidemiológicos de la HS se han realizado en población europea o norteamericana. (1)

La prevalencia de esta enfermedad se ha estimado en torno al 1- 4% de la población general siendo más frecuente en mujeres que en hombres (relación 3:1). Se considera que es una enfermedad infradiagnosticada que habitualmente se inicia tras la pubertad, al inicio de la tercera década de la vida. Suele permanecer activa durante la tercera y cuarta décadas. Los varones suelen mantener actividad de la enfermedad a partir de los 50 años; por el contrario, en las mujeres existe con frecuencia una mejoría tras instaurarse la menopausia y una remisión durante el embarazo y la lactancia. (2) La distribución étnica no ha sido muy estudiada; sin embargo, en un estudio llevado a cabo en población norteamericana, se ha visto que es más frecuente en individuos de raza negra. (4)

1.1.3 Etiopatogenia

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo en la que existe un desequilibrio del sistema inmunológico en personas predispuestas genéticamente. La oclusión y posterior inflamación del folículo pilosebáceo, junto con la falta de regulación inmunológica innata y adaptativa, son los elementos clave en el desarrollo de la enfermedad.

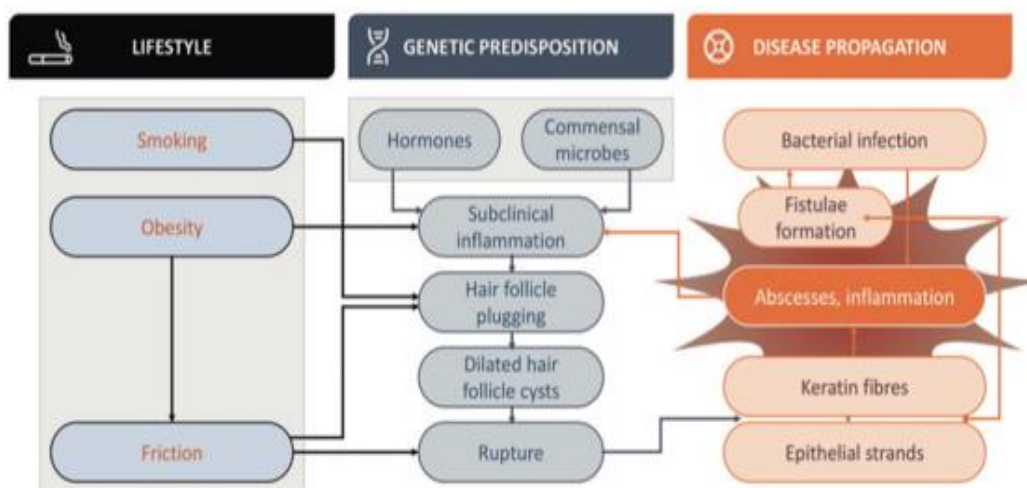
La secuencia tradicionalmente aceptada por la cuál se desarrolla cada una de las lesiones es la siguiente: 1) hiperqueratosis y taponamiento folicular; 2)

dilatación de la unidad pilosebácea; 3) rotura y extrusión del contenido folicular a la dermis; 4) reacción inflamatoria secundaria; y 5) llegada de células inflamatorias y liberación de nuevas citoquinas perpetuando el proceso. (1)

Cuando se produce la ruptura del folículo, su contenido, junto con queratina y bacterias, se derrama en la dermis circundante induciendo una respuesta quimiotáctica de neutrófilos y linfocitos. Es el infiltrado celular inflamatorio el que causa la formación de los abscesos y la destrucción de la unidad pilosebácea subyacente (Figura 1).

La HS es una enfermedad multifactorial en la que la genética tiene un importante papel, puesto que más del 40% de los pacientes con HS tienen historia familiar de enfermedad. (1) Estos factores que la determinan desencadenan alteraciones del microbioma de la piel y una cascada de respuestas inflamatorias e inmunitarias. El resultado general de la autoinflamación/autoinmunidad incontrolada es una alteración de la interacción entre el huésped y el microbioma. (5)

Figura 1. Factores que determinan la patogénesis de la enfermedad.



Fuente: Abordaje de la hidradenitis supurativa. A. Martorell Catalayud.(2)

Factores genéticos

Se han identificado algunos genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, que se encuentran situados en el locus 1p21.1-1q25.3. Se han estudiado mutaciones inactivantes en los genes presenilina I (PSEN1), potenciador de presenilina II (PSEN2) y nicastrina (NCSTN), en grupos de pacientes con formas graves y atípicas de la enfermedad. Esos genes codifican tres de las cuatro subunidades de la γ-secretasa implicadas en la vía de los receptores Notch. (2)

El inflammasoma

El inflammasoma es un complejo proteico de los neutrófilos y los macrófagos. Esta estructura reconoce los estímulos que controlan la producción de citoquinas proinflamatorias que regulan aspectos importantes de la inflamación. Su ensamblaje es inducido por la desregulación de señales endógenas y exógenas que dan lugar a la liberación de IL-1 β . (2) Las señales endógenas capaces de ser reconocidas por el inflammasoma son el receptor Notch, la γ -secretasa los polimorfismos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las hormonas endógenas, la resistencia a insulina y los signos de estrés metabólico, como la elevación de la glucosa extracelular. En cuanto a otras señales, es capaz de reconocer el tabaco, la adiposidad visceral y el microbioma.

Este inflammasoma activa el proceso autoinflamatorio mediante la liberación descontrolada de varias citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-17, la IL-23, la IL-12 y el TNF- α , todas ellas sobreexpresadas en la piel con lesiones de pacientes con HS.(6) Recientes estudios han sugerido que el interferón gamma (IFN- γ) parece estar elevado en lesiones que tienen supuración activa. (2)

Interleucina 1 β

La interleucina 1 β es una citoquina muy importante en la piel lesionada, lo que sugiere que existe un importante componente autoinflamatorio en la patogénesis de la HS. Este punto de vista se ve respaldado por las mutaciones genéticas que comparten la HS y enfermedades autoinflamatorias clásicas como el pioderma gangrenoso y el acné.(6) Además, se ha descrito la coexistencia de la HS con enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) o el síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO). (6)

Microbioma

El microbioma juega un papel importante en esta enfermedad. En las lesiones profundas de la HS se ha aislado una amplia gama de bacterias, como *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, *Corynebacterium* y agentes anaerobios, como *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium*.(5) Las bacterias pueden actuar en la HS como moléculas asociadas a patógenos desencadenantes de la inflamación mediante la creación de patrones que vinculan sus receptores, incluidos los receptores transmembrana tipo Toll y los receptores intracelulares tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD). (6)

Otros factores desencadenantes/agravantes

Tabaco

Diversos estudios han demostrado una relación entre el hábito tabáquico y la HS. Se estima que entre un 70-89% de pacientes que tienen HS son fumadores. Se considera que el tabaquismo condiciona la evolución de la enfermedad, siendo la nicotina un inductor de la sobreproducción de la IL-10, generando alteraciones moleculares sobre la γ -secretasa y la vía de señalización Notch, alterando la quimiotaxis de neutrófilos y provocando hiperqueratosis y acantosis en el epitelio folicular. (7)

Obesidad y sobrepeso

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HS presentan sobrepeso u obesidad, incluso se ha demostrado una asociación entre el IMC y la gravedad de la enfermedad. El sobrepeso y la obesidad son factores exacerbantes que actúan estimulando la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. La HS se ha relacionado también con el síndrome metabólico, dislipemia e hiperglucemia. (7)

Factores endocrinológicos

El papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de la enfermedad resulta controvertido. El predominio de afectación del sexo femenino, la existencia de brotes premenstruales, el inicio tras la menarquia y la mejoría experimentada por algunas pacientes durante el embarazo o tras la menopausia hacía pensar que el hiperandrogenismo jugaba algún papel en la patogénesis. Sin embargo, no existen estudios analíticos hormonales que apoyen esta hipótesis. (7) Además, el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales o inhibidores de la 5- α -reductasa no han alcanzado las tasas de respuesta terapéutica esperadas.(2)

Ropa ajustada, desodorantes y técnicas de depilación

La fricción y las fuerzas de cizallamiento estimulan la aparición de lesiones. Se ha demostrado que los desodorantes y la depilación actúan como exacerbantes de la enfermedad (7), y que se genera más fricción y contacto de la piel con las superficies cutáneas adyacentes en los pacientes con un peso corporal excesivo. (8)

Fármacos

Ciertos fármacos como el litio, los anticonceptivos orales o la isotretinoína pueden empeorar el curso de esta enfermedad. (7)

1.1.4 Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad aparece predominantemente en áreas intertriginosas de la piel. Puede afectar a las axilas (área más común), área inguinal, parte interna de los muslos, áreas perianal y perineal, regiones mamaria e inframamaria, nalgas, región pubiana, escroto, vulva, tronco y, en ocasiones, cuero cabelludo y áreas retroauriculares. (9)

La HS comienza con la aparición de nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación que se acompañan de sensación de ardor, escozor, calor o hiperhidrosis en el 50% de los pacientes. Con el tiempo, estos nódulos son capaces de romperse provocando abscesos. Estas lesiones, a menudo confluyen formando los llamados “túneles” generando una secreción purulenta maloliente.(2) También pueden formarse comedones abiertos con uno o varios orificios foliculares.(9)

Los **nódulos inflamatorios** se caracterizan por ser lesiones sólidas, redondeadas, eritematosas, firmes, generalmente menores de 2 cm de diámetro, que se localizan a nivel dérmico o dermohipodérmico más profundo (Figura 2). Los episodios recurrentes de formación de nódulos pueden ocurrir en la misma ubicación o en la misma región de la piel.(9)

Los **abscesos** son lesiones sólidas o fluctuantes, redondeadas y peor definidas, mayores de 2 cm de diámetro (Figura 2). Contienen líquido intralesional que genera tensión a nivel epidérmico provocando dolor que se alivia al drenarse ese material.

Los **túneles** (Figura 3) son lesiones que han sido recientemente renombradas. Antiguamente a estas lesiones se las conocía como fístulas; sin embargo, el término no era del todo correcto por ser estructuras lineales que no conectan dos órganos distintos. Los túneles pueden ser simples si presentan longitud variable que finalmente se abren a la piel y supuran; o complejos, si existen numerosas estructuras comunicadas asociadas a tractos fibrosos.(9) Actualmente, la presencia de túneles es considerado signo de gravedad de la HS por su capacidad de generar estructuras cicatriciales irreversibles que necesitarán tratamiento quirúrgico, indicando una enfermedad más agresiva.

La HS puede cursar en brotes, alternando fases de actividad clínica y fases de latencia, o bien progresar a un estado inflamatorio crónico con formación de trayectos fistulosos, fibrosis dérmica y cicatrices características.(7)

El diagnóstico de la HS se basa esencialmente en los hallazgos clínicos, y para establecer el diagnóstico deben cumplirse los tres criterios siguientes (1) la presencia de lesiones típicas, incluyendo nódulos dolorosos profundos, y/o abscesos, y/o tractos drenantes, y/o cicatrices en puente; (2) topografía típica, con afectación predominante de las axilas y la ingle; y (3) curso crónico con múltiples recidivas. (8)

Figura 2. Nódulos y abscesos



Fuente: Hidradenitis Suppurativa. Ballard K, Shuman V (2021)(10)

Figura 3. Abscesos y túneles.



Fuente: imagen sacada del Atlas Dermatoweb

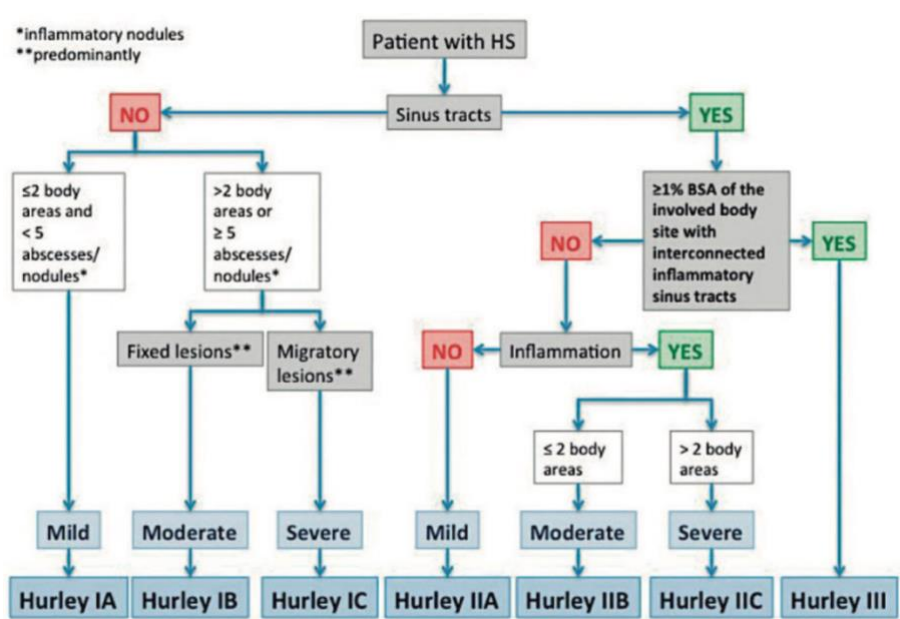
1.1.5 Escalas de gravedad

Existen varias escalas de clasificación y estadiaje para la HS; las de tipo cualitativo, como la estadificación de Hurley, y otras cuantitativas, como las de Sartorius y Sartorius modificada, la *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HS-PGA) o la *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR), entre otras. (9)

Clasificación de Hurley y Hurley modificada (Figura 4)

Esta clasificación organiza a los pacientes en tres estadios según la presencia de nódulos y abscesos, extensión de cicatrices y tractos fistulosos (túneles). Gracias a la modificación, ahora también valora el grado de inflamación y la extensión de las lesiones. Sin embargo, uno de sus inconvenientes es que no valora la respuesta al tratamiento.(2)

Figura 4. Estadiaje de Hurley modificado.



Fuente: Antonio Martorell Calatayud Monografías de Dermatología C. Hidradenitis supurativa. (2)

Clasificación de Sartorius y Sartorius modificada

Esta clasificación incorpora regiones anatómicas, número y tipo de lesiones, distancia entre ellas, la presencia de piel normal entre lesiones, una escala visual analógica del dolor, el índice de calidad de vida dermatológico y también la respuesta a la terapia. La respuesta al tratamiento se evalúa recientemente tras la modificación de esta escala.(2)

Evaluación global efectuada por el facultativo (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) o HS-PGA (Figura 5)

Es el modelo de clasificación más extendido en ensayos clínicos porque permite evaluar la respuesta terapéutica y hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad. En este modelo todas las regiones anatómicas se evalúan conjuntamente, lo cual permite que sea sencillo y rápido de realizar.(2)

Figura 5. Severidad de la enfermedad caracterizada por HS- PGA en 6 grados

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

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

Fuente: Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. Martorell A. García-Martínez *et al.* (11)

Clasificación de respuesta clínica en HS (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) o HiSCR

Más que una escala, se considera un parámetro para medir la respuesta terapéutica. El HiSCR se define como la reducción del 50% del total de nódulos y abscesos, sin aparición de otros abscesos ni fístulas. Recientemente se ha propuesto el HiSCR25, también conocido como respondedor parcial, para aquellos casos donde al menos se consigue un 25% de reducción de las lesiones. (2)

IHS4

IHS4 es otra escala que propone la importancia de evaluar la naturaleza de las lesiones en la gravedad de la enfermedad. (2)

1.1.6 Tratamiento general

Medidas generales

Los hábitos higiénico-dietéticos tales como la pérdida de peso o el abandono del hábito tabáquico son fundamentales y también deben ser recomendados puesto que son factores que están asociados a la HS.(12) El tratamiento adyuvante como el control del dolor y la mitigación de las secuelas psicológicas y comorbilidades deben considerarse en todos los pacientes. (13)

Tratamiento médico

- **Terapias tópicas**

Clindamicina. Es adecuada para la enfermedad leve y localizada. Un ensayo clínico aleatorizado demostró la disminución del recuento de abscesos y mejoró la evolución de los pacientes comparados con los que recibieron placebo. (14)

Lavados antimicrobianos (peróxido de benzoilo, clorhexidina, piritiona de zinc). Se puede considerar la adición de un lavado antimicrobiano con el uso concomitante de antibióticos.(14)

Resorcinol. la crema de resorcinol al 15% puede utilizarse en lesiones agudas y crónicas en la enfermedad leve y moderada. Estudios no controlados han demostrado la resolución del 66% de las lesiones cuando se utiliza como mantenimiento, así como la reducción del dolor y la duración de los abscesos durante los brotes.(14)

- **Antibióticos sistémicos**

Las tetraciclinas orales son consideradas el tratamiento general de primera línea para la HS leve a moderada. La combinación de clindamicina (300 mgrs cada 12 horas vía oral) y rifampicina (300 mgrs cada 12 horas vía oral) se considera el tratamiento de primera línea para la enfermedad moderada a grave. A pesar de los altos niveles de resistencia a los antimicrobianos entre las bacterias cultivadas en las lesiones de HS, no se ha establecido ninguna relación entre la resistencia y la respuesta al tratamiento. Puede emplearse como segunda o tercera línea de tratamiento para la HS leve a moderada la triple terapia con metronidazol/moxifloxacina/rifampicina. La dapsona se reserva como tercera línea en pacientes con enfermedad leve a moderada. En la HS grave refractaria al tratamiento se emplea ertapenem intravenoso, como puente a la cirugía o al tratamiento médico de consolidación.(14)

- **Corticosteroides**

En los brotes agudos puede emplearse triamcinolona intralesional. Los corticoides sistémicos no deben utilizarse de forma rutinaria debido a los efectos secundarios sistémicos.(14)

- **Retinoides sistémicos**

La isotretinoína no ha mostrado eficacia en la HS. Mientras que la acitretina se ha empleado como segunda o tercera línea de tratamiento en la enfermedad moderada.(14)

- **Terapias biológicas**

El adalimumab es el único fármaco biológico aprobado por la FDA para la HS. (14) Este fármaco ha sido capaz de alcanzar el HiSCR en el 44,6% y el 62,4% de los pacientes en estadio Hurley II y del 38,6% y del 55,1% de los pacientes Hurley II en la semana 12 de tratamiento, según los ensayos PIONEER I y II respectivamente.(2) El infliximab es otro biológico usado en la HS, considerado un fármaco con alto nivel de evidencia. Ambos son fármacos inhibidores del TNF- α .

Existen otros fármacos como el ustekinumab, secukinumab, anakinra, canakinumab, apremilast, certolizumab pegol y nuevas líneas en desarrollo para la HS que aún no están aprobados por la FDA. (2)

Tratamiento quirúrgico

Las lesiones persistentes y las cicatrices difusas son difíciles de manejar solo con tratamiento médico, por ello a menudo requieren cirugía. Los mejores resultados se obtienen si la cirugía se lleva a cabo durante un periodo de mínima actividad inflamatoria en la HS del paciente. Pueden emplearse escisiones locales, escisiones más amplias, incisión y drenaje de abscesos, técnicas láser y *deroofing*, etc. El tipo de método quirúrgico y la vía de cicatrización dependen de varios factores, como la localización y el tamaño de las lesiones, así como de factores relacionados con el paciente.(13)

1.1.7 Comorbilidades

Síndrome metabólico

Los pacientes con HS tienen una mayor carga inflamatoria sistémica, que puede estar asociada a un aumento de los factores de riesgo metabólicos y

cardiovasculares y a peores resultados clínicos. Existe una asociación entre la HS y la obesidad; así, se sabe que el tejido adiposo libera citoquinas proinflamatorias como el TNF- α o la IL-6. La prevalencia de síndrome metabólico es de alrededor del 50% en pacientes con HS, mayor que en la población general. Además, está asociada a la hipertrigliceridemia, elevación de LDL y diabetes. (15)

Existe también asociación entre la HS y riesgo cardiovascular como ictus isquémico e infarto de miocardio y aumento de la mortalidad por estas causas.

Comorbilidades psiquiátricas y psicológicas

El 97% de los pacientes con HS experimentan frecuentemente dolor crónico(2), una disminución de la calidad de vida debido a factores como el deterioro pronunciado de la vida sexual, absentismo laboral, aumento de desempleo, aumento de los sentimientos de estigmatización y soledad. En estos pacientes se ha determinado un riesgo significativamente mayor de completar el suicidio que en la población general. Se ha encontrado asociación con la esquizofrenia y trastorno bipolar, mayor consumo de sustancias (15), mayor incidencia de ansiedad y depresión, todo ello por el prurito, mal olor y sus sentimientos de vergüenza y baja autoestima que les provoca rechazo social. (2)

Comorbilidades endocrinas

Se cree que la disfunción hormonal está implicada en la patogénesis de la HS. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) comparte muchas características con esta enfermedad por ser un trastorno que también aparece en mujeres jóvenes asociado con la obesidad y el síndrome metabólico. Se estima que en EEUU la prevalencia de SOP en HS es un 9% superior, en comparación con las pacientes sin HS. Recientemente se ha planteado también una posible asociación con la glándula tiroidea que tiene un papel fundamental en el metabolismo. Así, se ha observado correlación entre el hipertiroidismo y la HS.(15)

Comorbilidades gastrointestinales

Un meta-análisis de estudios observacionales publicado recientemente mostró claramente asociaciones significativas de la HS con la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En los pacientes con HS crónica perianal y periférica y, en particular, ante la presencia de fístulas, debe considerarse la posibilidad de EC. (16) El riesgo de aparición de EC y CU es significativamente mayor en pacientes con HS que en la población general. Se ha visto que estas enfermedades inflamatorias intestinales (EII) aparecen predominantemente en mujeres afroamericanas con HS. Estos pacientes con HS y EII tienden a ser más obesos y más fumadores, factores que son de riesgo para ambas patologías.

Algunas citoquinas como la IL-1 beta y la IL-17 parecen desempeñar un papel patológico tanto en la EI como en la HS. (15)

Comorbilidades reumatológicas

La espondiloartritis es una comorbilidad presente en la HS, predominando la forma axial de la enfermedad. (15) Los pacientes con HS que presentan síntomas osteoarticulares, especialmente dolor lumbar o dactilitis, deben ser vigilados para detectar espondiloartritis. Además, los pacientes con espondiloartritis axial que a su vez presentan HS, pueden tener una mayor actividad de la enfermedad. (16). También se ha reportado asociación con otras enfermedades como el LES y el síndrome de Sjögren relacionadas con la HS.

1.2 HIDRADENITIS SUPURATIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

1.2.1 Factores de riesgo cardiovascular en hidradenitis supurativa

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales (FRCV) como el tabaquismo, diabetes, dislipidemia, hipertensión y obesidad. Como ha sido comentado anteriormente, estos pacientes también presentan con mayor frecuencia síndrome metabólico y otros FRCV emergentes como la resistencia a la insulina, o la disregulación en la secreción de adipocinas.(17) Todo esto provoca que los pacientes afectados tengan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular temprana. (18) Se han realizado diversos metaanálisis de estudios observacionales en los que se han encontrado asociaciones significantes entre FRCV en pacientes con HS y hospitalizados con HS. (17)

1.2.2 Enfermedad cardiovascular clínica

Diversos estudios han sugerido una conexión entre la HS y un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares isquémicos, como el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV).(19) Así, en un estudio de una cohorte de 49.862 pacientes, se observó un 23% más de incidencia de IAM o ACV en los pacientes con HS en comparación con los controles (independiente de los factores de riesgo cardiovascular), siendo mayor la incidencia al aumentar la edad de los pacientes. (19)

También se ha sugerido que el riesgo de eventos isquémicos es mayor en los sujetos afectados por la HS en comparación con los pacientes con psoriasis grave. (20)

Estudios sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con HS han demostrado una reducción equilibrada de la influencia parasimpática sobre el

nodo sinusal en pacientes con HS moderada-grave. Estos resultados pueden correlacionarse con mayor prevalencia de ECV. (20)

1.2.3 Aterosclerosis subclínica

Las enfermedades inflamatorias crónicas se han asociado a una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, entre ellas la HS. El desarrollo prematuro y acelerado de la enfermedad aterosclerótica en estos trastornos inflamatorios crónicos se ha relacionado con la alta carga inflamatoria crónica y el efecto aditivo de los FRCV.(21)

La medición del grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) y la detección de la placa de ateroma mediante ecografía carotídea es una herramienta no invasiva, fácil de interpretar y validada que ha resultado útil para revelar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. Proporciona información vascular temprana en las fases subclínicas de la enfermedad. El aumento del GIMc es un indicador de enfermedad arterial aterosclerótica generalizada puesto que la aterosclerosis carotídea está íntimamente asociada a la aterosclerosis coronaria. Por lo tanto, la incidencia de la placa carotídea o el aumento del GIMc es mayor en pacientes propensos a desarrollar una enfermedad arterial coronaria. (21)

En un estudio transversal con 68 pacientes de HS y 136 sujetos control sanos emparejados por edad y sexo, la HS estaba significativamente asociada con una mayor frecuencia de aterosclerosis subclínica (mayor GIMc y placas de ateroma).

Otros estudios han encontrado un aumento de la prevalencia de aterosclerosis subclínica independiente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos comparando con grupos control. (21)

1.3BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

1.3.1 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial (DE) se produce por la pérdida de las funciones moleculares de las células endoteliales; es decir, por la pérdida de la homeostasis endotelial. Diversos trastornos metabólicos como la diabetes, la obesidad y la dislipemia, el tabaquismo, el elevado consumo de sal, la falta de ejercicio y la menopausia son capaces de desencadenarla.(22)

La DE se asocia a la inflamación local y al estrés oxidativo. Los mecanismos fundamentales que intervienen en este proceso son la disminución de la

producción y la inactivación del NO. El estrés oxidativo causado por el desacoplamiento de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y el aumento de enzimas generadoras de especies reactivas de oxígenos (ROS) son los causantes de la inactivación del NO, un potente vasodilatador endotelial.(22) Diversos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina y la DE provocan el fracaso de la vasodilatación dependiente del NO, disminuyen la captación de glucosa por las células e inducen inflamación en los tejidos, conduciendo finalmente a la aterosclerosis. (22)

Asimismo, recientemente se ha visto que el endotelio juega un gran papel en la inflamación que subyace a muchas enfermedades inflamatorias sistémicas. La expresión de moléculas proinflamatorias en la superficie de las células endoteliales y la secreción de sustancias proinflamatorias, proateroscleróticas y protrombóticas indican un papel que va más allá de su función de barrera y de regulación del tono vascular. (23)

Se emplean diversos métodos clínicos para evaluar la función endotelial. Actualmente el método estándar es la medición de los cambios en el diámetro y en el flujo sanguíneo tras una infusión intracoronaria de acetilcolina, siendo esta una técnica invasiva. Por otro lado, encontramos técnicas no invasivas como la dilatación mediada por flujo (DMF), que se evalúa realizando una ecografía de la arteria braquial tras inflar un manguito de presión arterial en el antebrazo para después desinflarlo y producir una hiperemia reactiva local. El análisis de la tonometría de amplitud de pulso (PAT) en el dedo índice tras provocar una hiperemia reactiva es otro método no invasivo para valorar la función endotelial. (22,23)

Además de éstas, existe un método indirecto para valorar la DE: la medición de biomarcadores de la hemostasia, la inflamación y el estrés oxidativo. La elevación de sus concentraciones plasmáticas sugiere indirectamente una alteración del endotelio. Los niveles circulantes de marcadores como la P-selectina y la E-selectina, la ICAM-1, la VCAM-1, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y la dimetilarginina asimétrica (ADMA) se han utilizado como marcadores de DE. (22)

1.3.2 Angiopoyetina-2 (Ang-2)

La angiopoyetina-2 (Ang-2) es un factor de crecimiento secretado por células endoteliales vasculares y células epiteliales.(24) Pertenece a una de las vías principales implicadas en la angiogénesis: la vía de señalización angiopoyetina/Tie (tirosin quinasa con dominios de homología Ig y EGF).

La Ang-2 mantiene la integridad vascular, inhibe la expresión de genes inflamatorios y previene el reclutamiento de leucocitos. Sin embargo, en condiciones patológicas, la Ang-2 se une competitivamente a Tie2 y antagoniza el efecto de estabilidad de la Ang-1. (24) De esta manera, es capaz de aumentar la permeabilidad endotelial, actuar sobre los pericitos para que se desprendan de la membrana basal, inducir la fuga vascular y la migración celular transendotelial en condiciones inflamatorias. (25)

La Ang-2 tiene una acción dual, proangiogénica o antiangiogénica, dependiendo del contexto. Uno de los parámetros que define su actividad es la expresión de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF). (22) Este hace que la Ang-2 induzca un aumento de la permeabilidad vascular y angiogénesis en su presencia, mediando la migración de un subconjunto específico de monocitos humanos que se caracterizan por la expresión del receptor Tie2. En ausencia de VEGF, la Ang-2 provoca la regresión de los vasos y la muerte de las células endoteliales. (26)

En condiciones fisiológicas normales, los niveles de Ang-2 son bajos. Los niveles séricos de Ang2 elevados se han asociado positivamente con biomarcadores inflamatorios, lo que lleva a pensar que la Ang-2 puede considerarse un marcador inflamatorio también. Se ha observado que la Ang-2 se encuentra presente en condiciones inflamatorias generadas por enfermedades autoinmunes como la vasculitis y el LES. En estos pacientes, los niveles séricos estaban aumentados, lo que indica que contribuye a la inflamación, permeabilidad y aterosclerosis prematura. También se han observado niveles elevados de Ang-2 en la mayoría de los trastornos cardiovasculares. (17)

1.3.3 Dimetilarginina asimétrica (ADMA)

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un aminoácido modificado de origen natural que se encuentra en la sangre humana. Su función principal es inhibir la producción de óxido nítrico (NO), un regulador clave del tono vascular capaz de producir vasodilatación, a partir de la L-arginina. (27) Una elevada concentración de ADMA da lugar a una menor biodisponibilidad del NO al inhibir su síntesis; por ello, la ADMA es considerada el inhibidor endógeno más potente del NO. Los estudios realizados en pacientes asintomáticos han demostrado que los niveles plasmáticos elevados se correlacionan con disfunción endotelial y enfermedad vascular subclínica. (28) También existe evidencia de que altas concentraciones circulantes de ADMA favorecen el estrés oxidativo, la inflamación vascular y la proliferación de células musculares lisas endoteliales. (29)(30)

En cuanto a la aterosclerosis, la ADMA desempeña un papel clave en la disfunción endotelial, estando estrechamente relacionada con la cardiopatía coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad renal crónica

(ERC). Su nivel sérico se asocia directamente con el grosor de la capa íntima-media de las arterias coronarias. (26). En este sentido, hay que señalar que un metaanálisis de 37 estudios publicado en 2019 mostró una asociación positiva significativa entre los niveles de ADMA y procesos reumáticos sistémicos en los que existe una mayor incidencia de mortalidad cardiovascular. (27) Asimismo, otro metaanálisis de 22 estudios con 20.000 participantes de 9 países diferentes mostró que los pacientes que se encontraban en el tercio superior de la concentración basal de ADMA tenían un 40% más de riesgo de ECV, siendo esta asociación similar en pacientes con y sin enfermedad renal crónica de base.(25)

1.3.4 Osteoprotegerina (OPG)

La osteoprotegerina (OPG) forma parte de la superfamilia de receptores del TNF. (31) Esta molécula protectora de la resorción ósea es un receptor de RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear B), que altera la interacción entre RANKL y RANK (receptor activador del factor nuclear B) en la superficie de los precursores de los osteoclastos, inhibiendo su diferenciación y activación.(32)

Además de regular el metabolismo óseo, es un regulador potencial de la función de las células endoteliales, la angiogénesis y la vasculogénesis. Cada vez hay más datos que indican que los niveles elevados de OPG están significativamente asociados a la aterosclerosis y a la disfunción endotelial en la población general. Se han llevado a cabo estudios donde se ha encontrado que los niveles séricos de OPG están estrechamente relacionados con el estado inflamatorio y nutricional en pacientes tratados con diálisis ambulatoria continua, en los que además aparecían un elevado número de eventos cardiovasculares en estos pacientes. (32)

Estudios recientes han informado que los niveles de OPG están elevados en pacientes con diversas enfermedades ateroscleróticas, como la enfermedad arterial coronaria y periférica, la disfunción ventricular y el accidente cerebrovascular, tanto en pacientes con ERC sin diálisis, como en pacientes con ERC en diálisis. Además, estas patologías vasculares en combinación con niveles elevados de OPG son más prominentes en pacientes con una mala función renal. (33)

Numerosos estudios también han informado que los niveles de OPG están bien correlacionados con la proteína C reactiva (PCR), una proteína reactante de fase aguda en el proceso aterosclerótico activo. Este hallazgo sugiere el posible papel de la OPG como mediador activo de la patología vascular a través de la inflamación.(34) El aumento de la producción de OPG representa un acontecimiento temprano en el desarrollo de la diabetes mellitus y posiblemente

contribuye a las enfermedades asociadas a la disfunción de las células endoteliales. También se ha visto que la OPG puede intervenir en la calcificación vascular.(35)

2. OBJETIVOS

Como ha quedado previamente expuesto, se ha demostrado que la HS es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a un elevado riesgo cardiovascular. A su vez, las moléculas Ang-2, ADMA y OPG se han asociado a disfunción endotelial, aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares, así como a la gravedad de otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Sin embargo, estas moléculas no han sido previamente estudiadas en pacientes con HS. Por ello, en nuestro estudio nos planteamos los objetivos que explicaremos a continuación.

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las concentraciones plasmáticas de Ang-2, ADMA y OPG en un grupo de pacientes con HS en comparación con un grupo de sujetos control emparejados por edad y sexo.

2.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer si existe una correlación entre la gravedad de la HS y los niveles plasmáticos de estos biomarcadores.

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio transversal de casos y controles, que fue realizado íntegramente en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC), y todos los participantes firmaron el consentimiento para ser incluidos.

3.2 PARTICIPANTES

En el estudio se incluyeron un total de 135 pacientes: 75 pacientes con HS que formaron el grupo de casos, y 60 controles. El grupo control estaba constituido por profesionales sanitarios del hospital y pacientes que consultaron por trastornos dermatológicos no inflamatorios, como nevus melanocíticos o queratosis actínica.

El grupo de casos fue formado por pacientes diagnosticados de HS por dermatólogos, cumpliendo todos ellos los tres siguientes criterios: (1) presencia de lesiones típicas (nódulos inflamatorios o no inflamatorios, abscesos, túneles, cicatrices o una combinación de estos); (2) afectación de áreas típicas (áreas axilar, inguinal, regiones inframamaria y anogenital) y (3) la existencia de un curso evolutivo crónico y recurrente de la enfermedad.

Los **criterios de exclusión** que se emplearon para ambos grupos fueron los siguientes:

1. Antecedentes de enfermedad CV, considerando dentro de este grupo la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica.
2. Antecedentes de diabetes mellitus.
3. Historia de insuficiencia renal crónica: se seleccionaron pacientes con un filtrado glomerular (FG) mayor de 60 ml/min/1,73 m².
4. Presencia de otra enfermedad inflamatoria concomitante como artritis reumatoide, espondiloartropatías, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades inflamatorias intestinales y otras enfermedades inflamatorias cutáneas.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

3.3.1 Datos demográficos

Una vez obtenido el consentimiento informado de las personas incluidas en el estudio, se recogieron sus datos demográficos (edad, sexo), y antecedentes personales relevantes, incluyendo el hábito tabáquico.

3.3.2 Medidas antropométricas

Índice de masa corporal (IMC)

La talla y el peso fueron medidos en todos los participantes para así calcular el IMC (Kg/m^2). Los valores se obtuvieron por el mismo observador con los mismos instrumentos de medida.

Perímetro abdominal

Todos los participantes se encontraban en bipedestación a la hora de medirles la circunferencia abdominal. En todos ellos se tomó como referencia el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca para medir con una cinta métrica el perímetro abdominal en espiración. Los valores de referencia fueron 88 cm en mujeres y 102 cm en varones.

3.3.3 Datos clínicos

A todos los integrantes del estudio se les determinó las cifras de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), considerando la existencia de hipertensión con una TAS >140 mmHg y/o una TAD >90 mmHg.

En los pacientes con HS se recogió información relativa a su enfermedad como la duración de la misma, las lesiones, su extensión y la gravedad. En todos ellos se calculó el estadio de Hurley y el HS-PGA. Para un posterior estudio, se dividió a los pacientes en dos subgrupos en función de la gravedad de la HS según el HS-PGA; los pacientes con una puntuación menor de 3 se incluyeron en el grupo de HS leve, y los pacientes con una puntuación igual o mayor que 3 fueron incluidos en el grupo de HS moderada o grave.

3.3.4 Estudios analíticos

A todos los participantes se les realizó una analítica tras un periodo de ayuno nocturno de 12 horas. Con esa muestra de sangre se determinaron los valores de proteína C reactiva (PCR), hemoglobina glicosilada (HbA1c), lipoproteínas de baja densidad (LDLc), lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, glucosa plasmática, insulina plasmática y los niveles de los biomarcadores Ang-2, OPG y ADMA.

Asimismo, se calculó en todos ellos el índice de HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) para establecer el grado de resistencia a la insulina (IR). Este índice se expresa como nivel de insulina en ayunas ($\mu\text{IU/ml}$) x nivel de glucosa en ayunas (mg/dl)/405. Se diagnosticó IR si el HOMA-IR era igual o mayor de 2,5.

Los niveles de Ang-2 y ADMA en suero se midieron mediante un ensayo ELISA (DLD Diagnostika GmbH, Hamburgo, Alemania y R&D Systems, Inc, MN, EE.UU., respectivamente) siguiendo las instrucciones del fabricante. La OPG se midió en muestras de suero utilizando el equipo Luminex con un sistema magnético (Milliplex MAP Kit, EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron inferiores al 10% para los tres biomarcadores.

3.3.5 Estudios estadísticos

Los resultados se expresaron como números (porcentaje), media $\pm$ desviación estándar o mediana y rango intercuartil (IQR), según el caso. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y las pruebas de Chi-cuadrado o Fisher para comparar las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

Para evaluar la posible asociación entre los niveles séricos de Ang-2, ADMA y OPG, y la gravedad de la HS, se construyeron modelos de regresión logística múltiple por pasos hacia delante ajustados por las variables de confusión. La fuerza de la asociación entre los parámetros del estudio y el riesgo y la gravedad de la HS se evaluó mediante la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

4. RESULTADOS

Se analizaron un total de 135 sujetos, 75 con HS y 60 sujetos control, emparejados por edad y sexo. Las principales características demográficas, clínicas y analíticas halladas en el estudio se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes con HS y los controles.

Parámetro	Pacientes con HS (n=75)	Controles (n=60)	p*
Edad, años	42.7 ± 11.9	45.6 ± 12.9	0.16
Sexo, masculino (%)	48.0	50.0	0.82
Fumadores actuales, %	66.7	18.3	<0.0001
IMC, Kg/m ²	29.3 ± 5.4	26.5 ± 4.5	0.002
Perímetro abdominal, cm	99.3 ± 14.1	91.2 ± 13.8	0.001
TAS, mmHg	132.4 ± 16.3	124.1 ± 15.9	0.003
TAD, mmHg	82.0 ± 14.1	77.0 ± 8.4	0.02
hs-CRP, mg/dl	0.42 (0.16-0.90)	0.10 (0.10-0.20)	<0.0001
HbA1c, %	5.2 ± 0.6	5.2 ± 0.3	0.68
LDL-c, mg/dl	117.2 ± 32.7	122.2 ± 29.4	0.36
HDL-c, mg/dl	46.0 (41.0-56.8)	52.5 (46.3-70.5)	<0.0001
Triglicéridos, mg/dl	100.1 ± 48.8	97.6 ± 67.0	0.80
Glucosa plasmática en ayunas, mg/dl	94.8 ± 13.9	89.1 ± 8.1	0.004
Insulina plasmática en ayunas, μ U/ml	10.4 (5.3 – 17.5)	7.2 (4.8-10.7)	0.007
HOMA-IR	2.00 (1.00-3.80)	1.47 (0.88-2.27)	0.005
Resistencia a la insulina, %	46.7	20.0	0.001
Angiopoyetina-2, pg/ml	1122.8 (804.2-1411.4)	623.9 (480.9-919.8)	<0.0001
Dimetilarginina asimétrica, μ mol/l	0.65 (0.55-0.76)	0.48 (0.39-0.62)	<0.0001
Osteoprotegerina, pg/ml	341.0 (235.8-577.6)	346.4 (220.9-490.9)	0.39

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance. Los valores se expresan como media ± DE o mediana (rango intercuartil), según corresponda.

4.1 Características demográficas

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos con HS y los controles en cuanto a la edad (p=0.16) y el sexo (p=0.82).

4.2 Características clínicas

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables como el tabaquismo, IMC, perímetro abdominal, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. En todas estas variables el valor de p fue menor de 0,05.

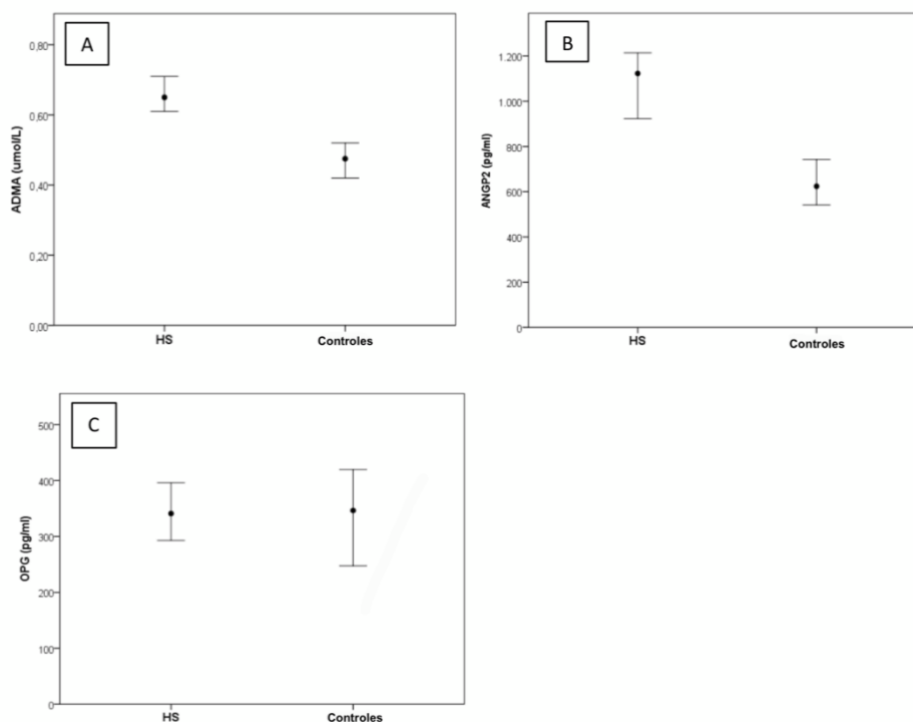
4.3 Determinaciones analíticas

Los pacientes con HS mostraron niveles más elevados de PCR, glucosa e insulina en plasma. Los valores del HOMA-IR y la frecuencia de resistencia a la insulina fueron mayores en los pacientes con HS, ($p < 0,05$). Por otro lado, los niveles de HDLc fueron significativamente menores en pacientes con HS con respecto a los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de HbA1c, LDLc y triglicéridos.

4.4 Niveles plasmáticos de los biomarcadores

Los niveles de Ang-2 y ADMA fueron significativamente mayores en los pacientes con HS ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$ respectivamente); sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de OPG entre pacientes con HS y controles ($p = 0,39$). (Figura 6)

Figura 6. Mediana de los niveles de los biomarcadores séricos de disfunción endotelial (panel A, ADMA; panel B, Ang-2; y panel C, OPG) en pacientes con HS y controles.



4.5 Correlación entre los biomarcadores y la gravedad de la HS.

Finalmente, con el objetivo de determinar si existía una correlación entre los niveles de estos biomarcadores estudiados y la gravedad de la enfermedad se compararon sus valores entre los dos subgrupos de HS según el HS-PGA score.

En la tabla 2 se muestra la comparación de las distintas variables estudiadas entre los pacientes estratificados según si su HS era leve (PGA<3) o moderada/grave (PGA≥3). Dentro de los 75 sujetos con HS, 30 fueron clasificados como HS leve y 45 fueron clasificados como HS moderada/grave.

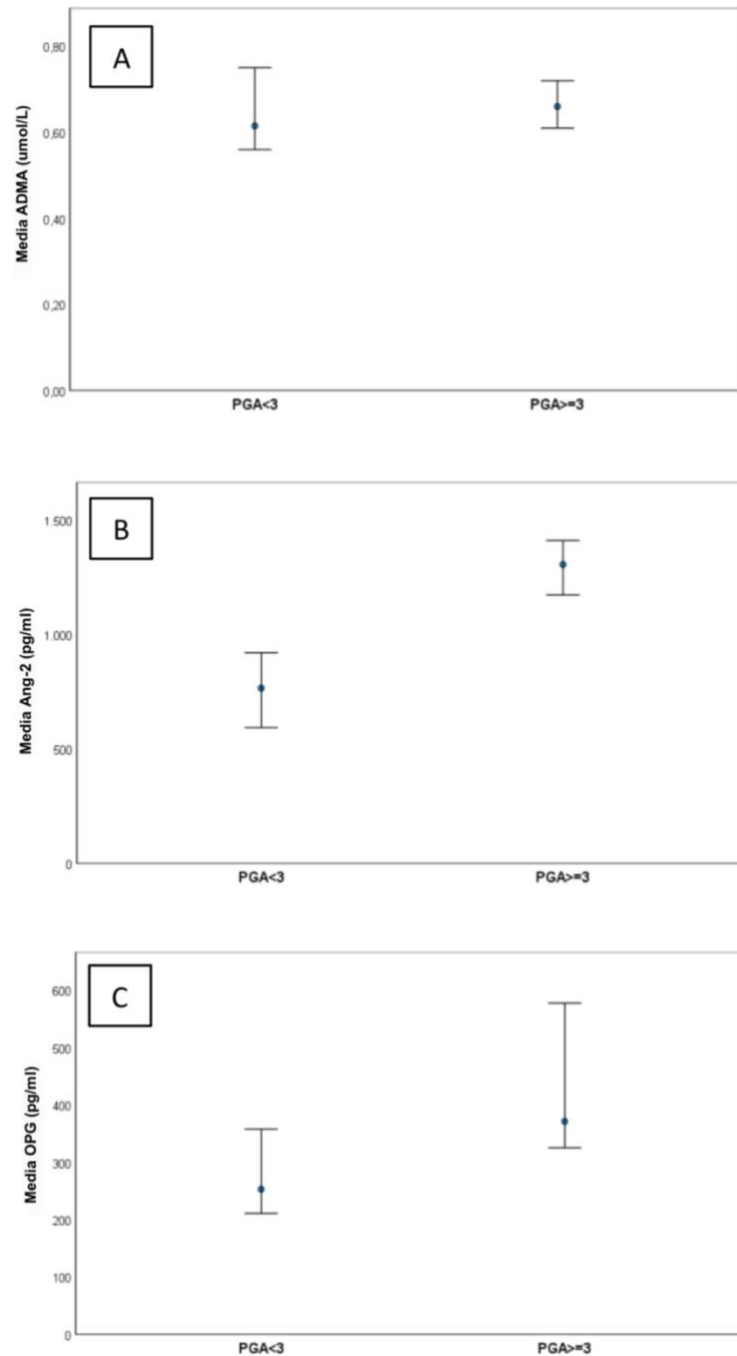
Tabla 2. Parámetros del estudio según los grupos de gravedad de la HS.

Parámetro	PGA <3 (n=30)	PGA ≥3 (n=45)	P*
Edad, años	39.0 ± 11.9	45.1 ± 11.3	0.03
Sexo, masculino (%)	43.3	51.1	0.50
Duración de la enfermedad, años	13.5 (5.8-23.5)	19.0 (9.5-27.0)	0.07
Fumadores actuales, %	60.0	71.1	0.32
IMC, Kg/m ²	27.6 ± 5.4	30.4 ± 5.3	0.03
Perímetro abdominal, cm	94.8 ± 15.2	102.3 ± 12.6	0.02
TAS, mmHg	130.7 ± 17.9	133.6 ± 15.2	0.44
TAD, mmHg	79.1 ± 10.4	84.0 ± 15.9	0.14
hs-CRP, mg/dl	0.23 (0.12-0.57)	0.58 (0.31-1.12)	0.002
HbA1c, %	5.0 ± 0.6	5.3 ± 0.5	0.02
LDL-c, mg/dl	112.9 ± 26.8	120.0 ± 36.1	0.36
HDL-c, mg/dl	49.5 (41.8-62.0)	45.0 (41.0-54.5)	0.18
Triglicéridos, mg/dl	80.9 ± 38.0	112.9 ± 51.2	0.005
Glucosa plasmática en ayunas, mg/dl	94.6 ± 15.9	95.0 ± 12.6	0.89
Insulina plasmática en ayunas, μ U/ml	7.1 (4.4-17.8)	11.5 (8.2 – 17.2)	0.06
HOMA-IR	1.35 (0.89-3.95)	2.70 (1.35-3.90)	0.16
Resistencia a la insulina, %	33.3	55.6	0.06
Angiopoyetina-2, pg/ml	765.7 (542.3-1010.1)	1306.4 (1016.2-1541.6)	<0.0001
Dimetilarginina asimétrica, μ mol/l	0.62 (0.52-0.76)	0.66 (0.56-0.68)	0.35
Osteoprotegerina, pg/ml	253.0 (202.4-441.1)	371.3 (291.0-607.9)	0.007

PGA: evaluación global del médico; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina. Los valores se expresan como media ± DE o mediana (rango intercuartil), según corresponda.

Los pacientes con formas más graves de HS presentaban niveles niveles significativamente más altos de Ang-2 y de OPG. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores de ADMA entre ambos subgrupos ($p=0,35$) (Figura 9).

Figura 7. Medianas de los niveles de los biomarcadores séricos de disfunción endotelial (panel A, ADMA; panel B, Ang-2; y panel C, OPG) según la gravedad de la HS.



5. DISCUSIÓN

Basándonos en el objetivo principal del estudio, se investigaron los niveles séricos de Ang-2, ADMA y OPG en pacientes con HS y en sujetos controles. Como se ha mostrado en los resultados obtenidos, los pacientes con HS presentaron niveles plasmáticos significativamente mayores de Ang-2 y ADMA respecto al grupo control. Por el contrario, las diferencias en las concentraciones plasmáticas de la OPG no mostraron significación estadística.

Respecto al objetivo secundario, los niveles de Ang-2 y de OPG fueron mayores en pacientes con HS moderada/grave, demostrándose que existe relación entre los niveles de estos biomarcadores y la gravedad de la HS. Sin embargo, los niveles de ADMA, a pesar de ser ligeramente mayores en pacientes con HS moderada/grave, no alcanzaron la significación estadística.

Como ha quedado expuesto anteriormente, la Ang-2, la ADMA y la OPG se encuentran elevadas en muchas otras enfermedades inflamatorias crónicas.

La Ang-2 se ha asociado a inflamación, aumento de la permeabilidad capilar y aterosclerosis prematura. Esta molécula se expresa anormalmente en el LES y su expresión parece correlacionarse con la actividad de esta enfermedad. En este sentido, diversos estudios han demostrado que, en la fase activa del LES, los niveles de Ang-2 aumentaron significativamente en comparación con la fase no activa de la enfermedad. Además, estos niveles se correlacionaron negativamente con los valores de C3 y C4, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la dilatación mediada por flujo (DMF).(36) Por otra parte, estudios recientes han resaltado el papel de la señalización de la Ang-2 activada de forma aberrante en el desarrollo de la psoriasis vulgar. En ellos se encontraron también niveles séricos de Ang-2 significativamente más altos en pacientes con psoriasis vulgar que en los controles sanos. Además, estos niveles fueron mayores en pacientes con un mayor PASI (Psoriasis Area Severity Index) ($p=0.011$), correlacionándose, por tanto, los niveles con la gravedad de la enfermedad. (37) También se ha visto que la Ang-2 sérica se encuentra elevada en pacientes con otras enfermedades dermatológicas como el liquen plano, observándose, además, una correlación con la presencia de lesiones orales y la gravedad de la enfermedad. (38) Esto ocurre también en la dermatitis atópica, en la que se ha demostrado que existe una correlación entre los niveles de Ang-2, la duración de la enfermedad, la gravedad, el tipo de atopia y la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD: severity scoring atopic dermatitis). (39) En otras enfermedades como la esclerosis sistémica, se ha observado, asimismo un aumento de los niveles circulantes de Ang-2 que se han asociado a la gravedad de la afectación cutánea y pulmonar, así como a las alteraciones vasculares. (40)

En cuanto a la ADMA, su función principal es inhibir la producción de óxido nítrico y sus niveles plasmáticos elevados se correlacionan con disfunción endotelial y enfermedad vascular subclínica. Sus niveles se encuentran elevados en el plasma de pacientes con ciertos trastornos autoinmunes como son la diabetes tipo I y tipo II, artritis reumatoide, LES, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, artritis psoriásica, nefropatía IgA y enfermedad de Graves. Además, se ha descrito un aumento de las concentraciones de este biomarcador en varios estados patológicos como la hipertensión arterial, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, ERC y episodios coronarios agudos. Por lo tanto, esto muestra que ADMA puede estar implicada en los acontecimientos patológicos que conducen a las enfermedades cardiovasculares en los trastornos autoinmunes. (41) (42) (43). Serán necesarios estudios futuros para conocer el papel desempeñado por la ADMA en el riesgo CV incrementado de los pacientes con HS.

Por otro lado, se sabe que la OPG regula el metabolismo mineral óseo y que también está asociada a la inflamación, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. En un estudio de 2011 se encontró asociación entre los niveles de OPG y el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis en pacientes con diálisis peritoneal persistente durante más de 6 meses. Se vio que la OPG se correlacionaba positivamente con otros marcadores de inflamación y negativamente con el estado nutricional. Además, se empleó como predictor de ECV en los pacientes con diálisis. (44) En nuestro estudio, desconocemos el motivo por el cuál la OPG mostró un leve incremento en los controles; sin embargo no alcanzó la significación estadística.

En resumen, en nuestro estudio hemos comprobado que algunos biomarcadores de disfunción endotelial y aterosclerosis, como la Ang-2 y la ADMA, se encuentran significativamente elevados en pacientes con HS. También hallamos que los niveles de Ang-2 y OPG se correlacionaban con la gravedad de la HS; por lo que podrían ser marcadores útiles de gravedad de la enfermedad. Se precisan estudios más amplios para aumentar nuestros conocimientos sobre la compleja patogénesis de la HS y los factores asociados con el riesgo CV incrementado de esta enfermedad.

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con HS presentan niveles séricos de angiopoyetina-2 y dimetilarginina asimétrica significativamente más altos que los sujetos del grupo control.
2. Las concentraciones plasmáticas de la osteoprotegerina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con HS y el grupo control.
3. Los niveles séricos de la angiopoyetina-2 y la osteoprotegerina se correlacionan con la gravedad de la HS. Este hecho sugiere que ambas moléculas podrían ser biomarcadores de gravedad en los pacientes con esta enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):703–15.
2. Antonio Martorell Calatayud. Monografías de Dermatología C. Hidradenitis supurativa. 2021; 34(2): 3-79
3. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):50–61.
4. Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(11):2842–3.
5. Naik HB, Jo J-H, Paul M, Kong HH. Skin Microbiota Perturbations Are Distinct and Disease Severity–Dependent in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;140(4):922-925..
6. 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;29(12):1154–70.
7. García-Martínez FJ, Pascual JC, López-Martín I, Pereyra-Rodríguez JJ, Martorell Calatayud A, Salgado-Boquete L, et al. Actualización en hidrosadenitis supurativa en Atención Primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia [Internet]*. 2017;43(1):34–42.
8. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):397–408.
9. Arantón Areosa L, Palomar Llatas F, Rumbo Prieto JM. Formación dermatológica en hidradenitis supurativa. *Enferm Dermatol*. 2017; 11(31):11-21.
10. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. En: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
11. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(9):703–15.
12. Haslund P, Lee RA, Jemec GBE. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):595–600.
13. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis suppurativa: Causes, features, and current treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(10):17–23.
14. Orenstein LA v, Nguyen T v, Damiani G, Sayed C, Jemec GBE, Hamzavi I. Medical and Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review

- of International Treatment Guidelines and Implementation in General Dermatology Practice. *Dermatology*. 2020;236(5):393–412.
15. Cartron A, Driscoll MS. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(5):330–4.
 16. Tzellos T, Zouboulis CC. Review of comorbidities of hidradenitis suppurativa: Implications for daily clinical practice. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(1):63–71.
 17. 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;173(5):1142–55.
 18. Lim ZV, Oon HH. Management of hidradenitis suppurativa in patients with metabolic comorbidities. *Ann Dermatol*. 2016;28(2):147–51.
 19. Reddy S, Strunk A, Jemec GBE, Garg A. Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):65–71.
 20. Skroza N, Mambrin A, Proietti I, Balduzzi V, Bernardini N, Marchesiello A, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk in Hidradenitis Suppurativa Patients Using Heart Rate Variability (HRV) Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:1–7.
 21. González-López MA, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, Corrales A, López-Mejías R, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification in patients with hidradenitis suppurativa. *PLoS ONE*. 2018 Jan 1;13(1).
 22. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Biomedicines*. 2020; 29;8(7):182.
 23. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: History and analysis of the clinical utility of the relationship. *Biomedicines*. 2021 ;9(6):699.
 24. Wu Q, Xu WD, Huang AF. Role of angiotensin-2 in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. Vol. 80, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2020.
 25. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiotensin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019 17;8(5):471.
 26. Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiotensin-2: A multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1347(1):45–51.
 27. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6).
 28. Vilcea A, Darabantiu D, Puschita M. The Importance of a New Cardiovascular Risk Factor - Asymmetric Dimethylarginine. *Maedica*. 2020;15(3):373–5.

29. Erre GL, Mangoni AA, Castagna F, Paliogiannis P, Carru C, Passiu G, et al. Meta-Analysis of Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Rheumatic Diseases. *Sci Rep*. 2019 1;9(1).
30. Alpoim PN, Sousa LPN, Mota APL, Rios DRA, Dusse LMSA. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clin Chim Acta* 2015. 440:36-9.
31. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Mohammad G, Gouwy M, Rytinx P, Siddiquei MM, et al. Osteoprotegerin is a new regulator of inflammation and angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58(7):3189–201.
32. Koo HM, Do HM, Kim EJ, Lee MJ, Shin DH, Kim SJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):925–30.
33. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):175–80.
34. Rhee E-J, Lee W-Y, Kim S-Y, Kim B-J, Sung K-C, Kim B-S, et al. Relationship of serum osteoprotegerin levels with coronary artery disease severity, left ventricular hypertrophy and C-reactive protein. *Clin Sci (London)*. 2005;108(3):237–43.
35. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
36. Wu Q, Xu W-D, Huang A-F. Role of angiopoietin-2 in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol*. 2020; 80:106223.
37. Takahashi T, Asano Y, Shibata S, Tada Y, Sato S. Serum angiopoietin-2 level as a potential biomarker in psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 2017;44(2):205–6.
38. Bessar H, Hammad NM, Ismail T, Teama MA, Youssef A. Serum angiopoietin-2 level as a novel potential biomarker in oral lichen planus. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2940–4.
39. Khattab FM, Said NM. Serum angiopoietin-2 level as a novel biomarker in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2020;59(1):3–7.
40. Carnevalheiro T, Lopes AP, van der Kroef M, Malvar-Fernandez B, Rafael-Vidal C, Hinrichs AC, et al. Angiopoietin-2 Promotes Inflammatory Activation in Monocytes of Systemic Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24).
41. Chen X-M, Hu C-P, Li Y-J, Jiang J-L. Cardiovascular risk in autoimmune disorders: role of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pharmacol*. 2012;696(1–3):5–11.

42. di Franco M, Lucchino B, Conti F, Valesini G, Spinelli FR. Asymmetric Dimethyl Arginine as a Biomarker of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018:1–13.
43. Vilcea A, Darabantiu D, Puschita M. The Importance of a New Cardiovascular Risk Factor - Asymmetric Dimethylarginine. *Maedica*. 2020;15(3):373–5.
44. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Mohammad G, Gouwy M, Rytinx P, Siddiquei MM, et al. Osteoprotegerin Is a New Regulator of Inflammation and Angiogenesis in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2017;58(7):3189–201.

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis padres y a mi hermana, por brindarme la oportunidad de realizar esta carrera, y por ser mi apoyo incondicional durante estos años.

A todos mis amigos de la universidad que han vivido conmigo esta experiencia y han hecho que se convierta en inolvidable. También a Fer por su paciencia.

A los médicos y residentes que durante las prácticas me han llenado de ilusión por esta bonita profesión.

Y, por último, y de manera especial, a mi tutor y director de este TFG, por guiarme, ayudarme y confiar en mí desde el principio.

A todas las personas que han formado parte de este proceso, gracias.