



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

TITULO DEL TRABAJO

“Microbiota en la hidradenitis supurativa”

Autor/es: Hugo Cesar Moreno

Villaviciosa de Odón, *septiembre 2023_*

ANEXO IX

Título del Trabajo: "Microbiota en la Hidradenitis supurativa"

Tutor/es: Pedro Sánchez Pellicer

Índice

1- Resumen.....	4
2- Summary.....	4
3- Palabras clave.....	5
4- Keywords.....	5
5- Objetivos.....	5
6- Material y método.....	5
7- Introducción.....	5
8- Estadificación.....	7
9- Epidemiología.....	7
10- Fisiopatología.....	8
10.1- Inmunidad y su papel en la HS.....	8
10.2- Genética y su papel en la fisiopatología de la HS.....	9
10.3- Obesidad y tabaquismo, su papel en la fisiopatología de la HS.....	10
10.4- Disbiosis cutánea local y su papel en la fisiopatología de la HS.....	10
10.5- Alteración del metaboloma y su papel en la HS.....	12
10.6- Relación entre el microbioma intestinal y la patogenia de la HS.....	13
11- Tratamiento.....	14
11.1- Antibióticos en el tratamiento de la HS.....	14
11.2- Biológicos en el tratamiento de la HS.....	15
12- Eje intestino piel.....	16
13- Microbioma de la piel en la HS.....	17
13.1- Biopelículas en la HS.....	17
13.2- Microorganismos predominantes y disminuidos en la piel con HS.....	18
14- Microbioma intestinal en la HS.....	22
15- HS y nutrición.....	24
16- Probióticos en HS.....	25
17- Conclusiones.....	26
18- Bibliografía.....	28
19- Anexos.....	41
19.1- Foto 1 Estadios de Hurley.....	41
19.2- Figura 1 Alteración de la unidad pilosebácea en la HS.....	42
19.3- Figura 2 Características de la disbiosis cutánea en HS.....	43
19.4- Tabla 1 Resumen de estudios del microbioma de la piel con HS.....	44
19.5- Tabla 2 Resumen de estudios del microbioma intestinal en la HS.....	45

"Microbiota en la hidradenitis supurativa"

Alumno: Hugo Moreno¹

Tutor: Pedro Sánchez Pellicer²

¹*Médico dermatólogo*

²*Grupo de Investigación MiBioPath. Departamento de Ciencias de la Salud.
Universidad Católica de Murcia (UCAM).*

1- Resumen

La Hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad cutánea compleja y multifacética que compromete enormemente la calidad de vida de quienes la padecen. En su fisiopatología están involucradas la inmunidad innata y adaptativa, la genética, estímulos medioambientales, y la microbiota.

En este trabajo se analiza el estado actual de la investigación del microbioma cutáneo e intestinal en la HS y la relación de los componentes del microbioma con la fisiopatología de la enfermedad. Se destaca que la disbiosis juega un rol importante en la HS, por lo que los probióticos podrían ser estudiados para su tratamiento.

2- Summary

Hidradenitis suppurativa (HS) is a complex and multifaceted skin disease that greatly compromises the quality of life of those who suffer from it. Innate and adaptive immunity, genetics, environmental stimuli, and the microbiota are involved in its pathophysiology.

This work analyzes the current state of research on the skin and intestinal microbiome in HS and the relationship of the components of the microbiome with the pathophysiology of the disease. It is highlighted that dysbiosis plays an important role in HS, so probiotics could be studied for its treatment.

3- Palabras clave

Hidradenitis supurativa, acné inverso, microbiota intestinal, microbiota cutánea, probióticos, prebióticos, tratamiento.

4- Keywords

Hidradenitis suppurativa, acne inversa, intestinal microbiota, skin microbiota, probiotics, prebiotics, treatment.

5- Objetivos

Describir la microbiota cutánea e intestinal presente en la hidradenitis supurativa, su relación con la fisiopatología de la enfermedad y además revisar si los probióticos pueden ser útiles en su tratamiento.

6- Material y método

Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica de la información publicada hasta el momento en PubMed, RIMA y Google Académico, utilizando palabras clave: "hidradenitis supurativa", "acné inverso", "microbiota intestinal", "microbiota cutánea", "probióticos", "prebióticos", "tratamiento", y sus combinaciones.

7- Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) o acné inverso, es una enfermedad inflamatoria crónica, dolorosa, recurrente y progresiva que afecta la unidad pilosebácea de la piel (Świerczewska, Lewandowski, Surowiecka, Barańska-Rybak. 2022).

Clásicamente se describe que la HS ocurre en áreas intertriginosas de la piel, como las axilas, zona inframamaria, pliegues inguinales, hendidura glútea y zona perianal. Sin embargo, las lesiones pueden presentarse en cualquier lugar donde haya contacto piel con piel, incluyendo la parte posterior del cuello, hendidura intermamaria, abdominal y pliegues de los flancos y muslos mediales. Las lesiones agudas se caracterizan por pápulas y pústulas inflamatorias perifoliculares, acompañadas de nódulos profundos dolorosos, que a menudo se rompen y drenan material sanguíneo o purulento. El progreso de la enfermedad hace que los nódulos adyacentes se conecten a través de tractos sinusales, dérmicos profundos, que se

cronifican. Otras lesiones crónicas asociadas incluyen comedones dobles, hiperpigmentación postinflamatoria, cicatrices atróficas, hipertróficas o queloides y contracturas en casos graves. A veces, la inflamación sostenida puede conducir al desarrollo de carcinoma de células escamosas (Jenkins, Isaac, Edwards, Okoye G. 2023).

El dolor crónico, asociado al drenaje purulento mal oliente de las lesiones, generan un deterioro de la calidad de vida y del bienestar psicológico de los pacientes. Se han registrado altas tasas de depresión y ansiedad en pacientes con HS, así como sentimientos de soledad y estigmatización, con efectos perjudiciales sobre la salud sexual y elevación del riesgo de suicidio casi 2,5 veces mayor en comparación con la población general (Hendricks, Hsiao, Lowes, Shi. 2021).

La etiología de la HS es multifactorial. Los factores que contribuyen incluyen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como el tabaquismo, las bacterias y las influencias hormonales (Wark, Cains. 2021). La patogenia de la HS se comprende de manera incompleta, con oclusión folicular; una desregulada respuesta inflamatoria de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-17; y una alteración de la microbiota que también se cree que desempeña un papel (McCarthy *et al.* 2022). En los pacientes con HS se han identificado varias comorbilidades, como el acné, la celulitis disecante del cuero cabelludo, la enfermedad pilonidal, el pioderma gangrenoso, la depresión, el trastorno de ansiedad generalizada, el suicidio, el tabaquismo, el trastorno por consumo de sustancias, el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la espondiloartritis y la disfunción sexual. También se recomienda realizar pruebas de detección de HS en pacientes con síndrome de Down (Garg *et al.* 2022).

El diagnóstico de la HS se hace en base a las características clínicas y puede utilizarse la ecografía como apoyo, pues proporciona una idea de la extensión de las lesiones, que a menudo se extienden más allá de lo que se observa clínicamente (Ring *et al.* 2017 c).

8- Estadificación

Para la estadificación de la HS se tiene en cuenta el tipo y número de las lesiones (nódulos inflamatorios, nódulos no inflamatorios, abscesos, fistulas, cicatrización) y área de superficie afectada. El dolor también es una medida de resultado particularmente importante. En el ámbito clínico, se recomienda la estadificación de Hurley, ya que es simple y ayuda a determinar las necesidades terapéuticas. El estadio de Hurley I se caracteriza por nódulos y abscesos recurrentes, aislados, solitarios o múltiples, sin cicatrices ni tractos sinusales; el estadio de Hurley II se caracteriza por un número limitado de abscesos y tractos fistulosos y/o cicatrización dentro de una región del cuerpo, y el estadio de Hurley III se caracteriza por abscesos y tractos fistulosos múltiples, extensos e interconectados, más cicatrices, que comprometen ampliamente un área regional (Alikhan *et al.* 2019 a), (Okun, Flamm, Werley, Kirby. 2022), (Patil *et al.* 2018). Foto 1 (Ovadja *et al.* 2019).

9- Epidemiología

Se estima que la prevalencia de la HS es de 0,00033 a 4,1%. Estudios recientes afirman una prevalencia de 0,7 a 1,2 % en la población general de EE. UU y Europa. En poblaciones caucásicas, las mujeres superan en número a los hombres en una proporción 3:1 (Nguyen, Damiani, Orenstein, Hamzavi, Jemec. 2021). La HS también se presenta con mayor frecuencia en personas afrodescendientes (Byrt *et al.* 2019 a). El inicio de la HS suele ser pospuberal, la mayoría de los casos se presentan en la segunda y tercera décadas de la vida, con una edad promedio de inicio a los 20 años (Preda-Naumescu, Ahmed, Mayo, Yusuf. 2021). Aproximadamente el 35% de los casos de HS en cohortes del noroeste de Europa muestran antecedentes familiares positivos, lo que sugiere un componente genético para el desarrollo de la enfermedad. Esto es menor en algunas poblaciones asiáticas en aproximadamente el 5% de los pacientes (Johnston, Kirby, Tobin. 2021).

10-Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos subyacentes de la HS son complejos y heterogéneos y, hasta el momento, no se comprenden completamente. Una interacción dinámica de la genética del individuo, microambiente inmunológico específico del tejido, interacciones microbianas huésped, y factores estresantes metabólicos se han implicado en la fisiopatología de esta enfermedad multifactorial (Verma, Sharma, Chhabra. 2023). Se cree que la patogénesis de la HS comienza con la oclusión de los folículos pilosos. La hiperqueratosis folicular y la formación de comedones conducen a la oclusión y dilatación de los folículos pilosos. Eventualmente, el infundíbulo se rompe, lo que resulta en inflamación dérmica, se desarrolla un infiltrado inflamatorio granulomatoso, con progresión a la formación de abscesos y apocrinis. La formación de abscesos finalmente da paso a tractos sinusales donde se acumulan bacterias y material extraño (Preda-Naumescu *et al.* 2021). Figura 1 (Johnston *et al.* 2021).

10.1- Inmunidad y su papel en la fisiopatología de la HS

Los datos hasta la fecha sugieren que en los pacientes con HS existe una desregulación inmune que compromete tanto al sistema inmunológico cutáneo como al sistémico. Pero las contribuciones relativas de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo no se han dilucidado completamente. Se ha demostrado consistentemente que las citocinas aumentan en la piel con lesiones de HS, incluyen TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, IL-20, IL-22 e IL-23. Los micro ARN relacionados con la inflamación también se alteran en HS. La piel lesional y perilesional muestra un aumento de células T CD4 $^{+}$ productoras de IL-17 e interferón gamma (IFNG). (Hoffman, Ghias, Lowes. 2017). TNF- α induce una amplia gama de quimiocinas que atraen células inmunitarias y contribuye a la activación endotelial, favoreciendo la infiltración de células inmunitarias. Por lo tanto, las lesiones de HS se caracterizan por granulocitos, células T, linfocitos B, células plasmáticas y monocitos (que se diferencian en macrófagos y células dendríticas) (Scala *et al.* 2021). En cuanto a la inmunidad sistémica, se ha visto un aumento de la proteína C reactiva (PCR), de la velocidad de sedimentación globular (ESR), de IgE, de IL-6, IL-17 y de TNF- α (Hoffman *et al.* 2017). TNF- α e IL-17 son citocinas clave en la patogénesis de la HS.

Los niveles de TNF- α en piel lesionada y los niveles séricos de IL-17 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Goldburg, Strober, Payette. 2020). La evidente eficacia de Anti TNF en el tratamiento de HS es un indicador claro de que esta citocina desempeña un papel en su patogénesis. El reclutamiento y la activación de neutrófilos también parecen ser un paso importante para impulsar la patogénesis de la HS, su número elevado en las lesiones se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, particularmente con la formación de pus y la cronicidad (Johnston *et al.* 2021).

Los péptidos antimicrobianos (AMP) pueden inactivar una amplia gama de patógenos de la piel, incluidas bacterias, hongos, virus y parásitos (Belkaid, Segre. 2014). Sin embargo, la producción anormal de AMP está asociada a enfermedades inflamatorias de la piel y también del intestino (Gallo, Hooper. 2012). El aumento de la producción epidérmica de AMP multifuncionales como la psoriasina, LL-37 y β -defensina2, pueden contribuir a la proliferación excesiva de queratinocitos y neutrófilos, como también a la infiltración de macrófagos observada en la HS, que resulta en oclusión folicular y aumento de TNF α y niveles de NF- κ B. En última instancia, la acumulación de AMP en la glándula apocrina y en la vaina radicular externa distal podría desencadenar el reclutamiento de un infiltrado de células inflamatorias, perpetuando la respuesta inflamatoria. Cabe destacar que la identificación y el funcionamiento de las células inmunes y de los mediadores inflamatorios que impulsan la HS se ha visto limitada por la falta de un modelo de la enfermedad en animales (Lowe *et al.* 2020).

10.2- Genética y su papel en la fisiopatología de la HS

En cuanto al factor genético en HS, las investigaciones han demostrado pérdida de función en mutaciones en 3 de 4 subunidades de gamma-secretasa (presenilina 1, presenilina potenciador-2 y nicastrina). Son proteínas integrantes de membrana tipo I como Notch, la E-caderina o CD44. Notch juega un papel fundamental en el desarrollo normal del folículo piloso y es un importante modulador de respuestas inmunes mediadas por células T (Prens, Deckers. 2015). La señalización reducida de Notch produce perturbaciones en la diferenciación de las glándulas sebáceas y la en la diferenciación terminal de la epidermis que conduce a mayor fragilidad

epidérmica/epitelial, contribuyendo finalmente al desarrollo de tractos epidérmicos, senos y comedones, rasgos característicos de la HS (Verma *et al.* 2023).

10.3- Obesidad y tabaquismo, su papel en la fisiopatología de la HS

Aproximadamente el 60% de los pacientes con HS son obesos y el 90% tienen antecedentes de tabaquismo. La obesidad aumenta las áreas de pliegues cutáneos del cuerpo y el estrés mecánico, además, estimula la inflamación al crear un ambiente anaeróbico adecuado para este tipo de bacterias (Chung, Preda-Naumescu, Yusuf. 2022). La obesidad se acompaña también de inflamación sistémica de bajo grado promovida por el aumento de adipocinas que propagan las cascadas inflamatorias implicadas en la HS (Scala *et al.* 2021); incluidos el TNF-a y la IL-6 (Hoffman *et al.* 2017). El TNF-a actúa sobre los adipocitos y las células musculares para producir defectos en la señalización de la insulina y suprime la secreción de adiponectina de los adipocitos. La adiponectina es una hormona antiinflamatoria que regula el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, se correlaciona negativamente con el IMC. Su disminución está asociada con la diabetes y el síndrome metabólico. Los niveles de adiponectina disminuyen significativamente en pacientes con HS (Goldburg *et al.* 2020).

La nicotina del tabaco promueve la acantosis del folículo piloso, lo que facilita la formación de tapones foliculares (Chung *et al.* 2022). El humo del tabaco también induce citoquinas proinflamatorias como TNF-a, IL-1a, IL-1b e IL-8, lo que lleva a quimiotaxis de neutrófilos e inducción de células Th17. La nicotina aumenta la virulencia de *Staphylococcus aureus* mejorando la adhesión celular e induce la formación de biopelículas (Prens *et al.* 2015).

10.4- Disbiosis cutánea local y su papel en la fisiopatología de la HS

La disbiosis cutánea está implicada en la patogenia de la hidradenitis supurativa (Naik, Piguet. 2020 a). Los estudios de cultivo y secuenciación metagenómica respaldan un microbioma cutáneo disbiótico en pacientes con HS (Williams, Frew, Krueger. 2021). Pero todavía existen muchas preguntas sin respuesta sobre el papel exacto de las bacterias y los metabolitos bacterianos en la fisiopatología y los síntomas de la HS (Schell, Schneider, Nelson. 2021). No se ha demostrado aún, una asociación clara entre una bacteria específica y la fisiopatología de la HS. La

eficacia de algunos antibióticos en el tratamiento de la HS respalda el papel microbiano en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, estos antibióticos también pueden funcionar como inmunomoduladores, especialmente de las células T, y, por lo tanto, los mecanismos subyacentes pueden ser más complejos (Ring, Emtestam. 2016). Tampoco está claro si la colonización bacteriana es un evento primario o secundario en la evolución de las lesiones de HS, se ha especulado que la invasión bacteriana da lugar a una serie de vías moleculares asociadas a patógenos, que pueden desencadenar el inicio de inflamomas (Ring *et al.* 2015). En particular, se ha visto que *S. aureus* y especies anaeróbicas pertenecientes al género *Porphyromonas* y *Peptoniphilus*, colonizan excesivamente la piel lesionada con HS, mientras que la abundancia relativa de *Cutibacterium acnes* siempre se reduce, estas bacterias pueden promover la secreción excesiva de AMP y, por lo tanto, desencadenar la aparición de HS (Lousada *et al.* 2021). *S. aureus* puede facilitar alteraciones anatómicas en los folículos pilosos por inflamación y necrosis (Ring *et al.* 2015). *S. aureus* ha sido implicado en otras enfermedades cutáneas como la psoriasis y la dermatitis atópica. Estudios *in vivo* demostraron que la colonización con *S. aureus* indujo una fuerte respuesta inmune Th17 (Williams *et al.* 2021). En pacientes con HS también se ha visto que la IL-26 aumenta en comparación con los controles sanos, la IL-26 podría atenuar la capacidad de las células polimorfonucleares sanguíneas para fagocitar a *S. aureus*. A su vez, *S. aureus* puede desencadenar una sobreproducción de β -defensinas humanas 2 (hBD-2) y brotes de HS (Giamarellos-Bourboulis. 2019). Además, se observó que la colonización por *S. aureus* en pacientes con HS puede estar asociada con la pérdida de respuesta al tratamiento con adalimumab (Stergianou *et al.* 2021). Es importante mencionar que en la piel con HS se produce una reducción del número y del volumen de las glándulas sebáceas y en consecuencia de la producción de sebo, esto puede provocar disbiosis cutánea, favoreciendo la falta de comensales como *Cutibacterium*, disminuyendo así, su actividad antimicrobiana contra patógenos oportunistas como *Peptoniphilus* spp. y *Porphyromonas* spp. (Rosi *et al.* 2023); y, además, se producirían respuestas inmunes localmente aberrantes, que podrían conducir a una mayor presencia de citocinas

proinflamatorias, como TNF- α . Todos estos eventos, hipotéticamente podrían provocar inflamación, dilatación y rotura del folículo piloso (Bay, Ring. 2022). *Porphyromonas* y *Peptoniphilus* se encuentran comúnmente en infecciones necrotizantes de tejidos blandos (Zhao-Fleming *et al.* 2019). Las *Porphyromonas* pueden formar biopelículas (Hajishengallis *et al.* 2011). La colonización por bacterias formadoras de biopelículas es común en HS, probablemente debido a la inflamación y ruptura de la barrera cutánea innata. Las especies de *Peptoniphilus* se correlacionan con deterioro de la cicatrización de heridas en los pacientes diabéticos con úlceras, y por lo tanto podrían contribuir a la persistencia de las lesiones en HS (Min *et al.* 2020). También se ha visto una disminución significativa de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* en los pliegues de la piel con lesiones de HS (Luck, Tao, Lake. 2022).

10.5- Alteración del metaboloma, su papel en la HS

En cuanto al perfil metabolómico de la piel con HS, se observó una inducción anormal de la vía de la quinurenina del catabolismo del triptófano en los fibroblastos dérmicos, lo que se correlaciona con la liberación de citoquinas inductoras de la vía de la quinurenina por infiltrados de células inflamatorias. En particular, la activación de la vía de la quinurenina en la piel lesionada se asoció con el agotamiento local y sistémico del triptófano. La microbiota de la piel normalmente degrada el triptófano del huésped en indoles que regulan la inflamación de los tejidos mediante la participación del receptor de arilo de hidrocarburos (AHR). En las lesiones cutáneas de HS, se detectaron defectos contextuales en la activación de AHR que coinciden con una producción deficiente de agonistas de AHR derivados de bacterias y una menor incidencia de bacterias productoras de ligandos de AHR en la microbiota residente. La desregulación del catabolismo del triptófano en la interfaz piel-microbiota proporciona un mecanismo que vincula las características inmunológicas y microbiológicas de las lesiones de HS. La menor disponibilidad de triptófano en la piel puede proporcionar patobiontes independientes de triptófano, como *S. aureus*, con una ventaja de crecimiento selectivo (Guenin-Macé *et al.* 2020).

Por su parte, Schneider *et al.* (2020) identificaron alteraciones significativas en las vías metabólicas microbianas dentro del microbioma HS; es decir, las vías

implicadas en el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos estaban significativamente reguladas a la baja en HS. Además, los géneros de bacterias que contribuyeron a cada vía metabólica fueron diferentes entre la piel con HS y la piel sana. Esto sugiere que a medida que la comunidad bacteriana cambia en composición, también lo hace la función metabólica de los miembros de la comunidad. A medida que las funciones metabólicas se ven afectadas en las bacterias, es probable que los metabolitos derivados de microbios se alteren, lo que en última instancia afecta la capacidad del huésped para reconocer y responder a estos metabolitos (Schell *et al.* 2021).

10.6- Relación entre el microbioma intestinal y patogenia de la HS

Aunque la patogenia de la HS aún no está clara, el posible vínculo entre la patología de la HS y el microbioma intestinal alterado está respaldado por algunas características que se encuentran tanto en la HS como en el acné vulgar; estas son la coexistencia de la EII y el síndrome metabólico, y una asociación negativa con una dieta rica en azúcar (Polkowska-Pruszyńska, Gerkowicz, Krasowska. 2019). Se observó EII con alta frecuencia en pacientes con HS en comparación con controles sanos (Salgado-Boquete, Romaní, Carrión, Marín-Jiménez. 2016). La disbiosis microbiana intestinal puede inducir potencialmente la HS al influir en los microbios de la piel a través de la mediación de vías inflamatorias sistémicas. De acuerdo con una hipótesis interesante, la disbiosis colónica resultante de una dieta alta en grasas da como resultado una elevación de las citoquinas inflamatorias (p. ej., TNF- α , IL-1 β e IL-17) y, en última instancia, la formación de una lesión de HS al aumentar los niveles de las *matrix metalloproteinase* (metaloproteinasas de la matriz MMPs) (Mahmud *et al.* 2022). Se cree que el microbioma cutáneo y gastrointestinal contribuye a la patogenia de la HS a través de múltiples vías, incluida la producción de metabolitos y la simulación de células dendríticas mieloides a través de receptores acoplados a proteínas G, como un evento desencadenante de la inflamación en pacientes predispuestos (Wark *et al.* 2021).

11-Tratamiento

El manejo clínico de la HS es desafiante y consiste en enfoques médicos, quirúrgicos, cambios en el estilo de vida y atención de las comorbilidades, que a menudo deben combinarse para obtener los mejores resultados (Ghanian, Yamanaka-Takaichi, Naik, Alavi.2022). Las estrategias terapéuticas han evolucionado rápidamente en la última década e incluyen el uso de terapias tópicas, antibióticos sistémicos, terapias hormonales y una amplia gama de medicamentos inmunomoduladores. La inmunomodulación se está convirtiendo rápidamente en la piedra angular de la terapia para la HS de moderada a grave (Alikhan *et al.* 2019 b).

11.1- Antibióticos en el tratamiento de la HS

En cuanto a los antibióticos tópicos, la clindamicina es el más comúnmente usado para tratar la HS. La aplicación diaria de fosfato de clindamicina al 1% puede reducir el número de nódulos inflamatorios y abscesos en la HS leve a moderada (Johnston *et al.* 2022). Cuando la inflamación es moderada y se acompaña de supuración, los antibióticos sistémicos están en la primera línea, estos son elegidos tanto por su función antibacteriana como por sus propiedades antiinflamatorias. En este sentido los antibióticos que pertenecen a la familia de las tetraciclinas como la doxiciclina, la tetraciclina o la minociclina son una buena alternativa pues actúan bloqueando la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y la angiogénesis; además, regulan positivamente la IL-10 antiinflamatoria (van Straalen, Schneider-Burrus, Prens. 2020) (Ghanian *et al.* 2022). También se puede aplicar la terapia combinada de clindamicina y rifampicina. La clindamicina es activa contra los cocos grampositivos, excepto los enterococos y la mayoría de las bacterias anaeróbicas. Inhibe la síntesis de proteínas, actuando específicamente sobre la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, afectando el proceso de iniciación de la cadena peptídica, puede estimular la disociación del peptidil-ARNt de los ribosomas y, además, puede alterar la estructura de la biopelícula bacteriana al perturbar la síntesis de polisacáridos. También disminuye la actividad del TNF- α , IL-8, IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), neutrófilos y células epiteliales a través del aumento de la proteína activadora 1 (AP-1) y del aumento de la actividad de NF- κ B. A su vez, la rifampicina reduce la

transcripción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y compite con NF-κB por proteínas coactivadoras y, por lo tanto, reduce la actividad de NF-κB. La rifampicina, además, disminuye la diferenciación Th17 y modula las respuestas de las células T. (Marasca *et al.* 2020). Otro agente antimicrobiano empleado para tratar la HS es el metronidazol que tiene una fuerte cobertura anaeróbica y por lo tanto puede reducir la carga de este tipo de bacterias, especialmente *Prevotella* y *Porphyromonas*. El metronidazol tiene, además, efectos inmunomoduladores de las células T. (Ghanian *et al.* 2022).

11.2- Biológicos para el tratamiento de la HS

Durante las últimas décadas, varios ensayos clínicos realizados con pacientes con HS evaluaron la eficacia clínica de diferentes productos biológicos dirigidos a citoquinas proinflamatorias. Adalimumab es uno de ellos, se trata de un anticuerpo monoclonal IgG totalmente humano dirigido al TNF-α. Se ha demostrado que el tratamiento con adalimumab disminuye los niveles *in situ* de IL-1β, CXCL9, quimioatrayente de linfocitos B (BLC), ligando de quimiocina cisteína-cisteína (CCL)5, IL-6R, IL-16, IL-1RA., TNF-R2 soluble, molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, IL-10 y CCL3 en piel con HS. Actualmente, Adalimumab es el único biológico aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU., para el tratamiento de la HS moderada y grave (Aarts *et al.* 2021). Aunque, también varios otros productos biológicos han demostrado eficacia para la HS en ensayos clínicos más pequeños. De hecho, infliximab (agente anti-TNF-α) (Shih *et al.* 2022), ustekinumab (antagonista de la IL12 y de la IL23), secukinumab (actúa selectivamente sobre la IL-17) (Martora *et al.* 2023) y anakinra (antagonista de la IL-1) (Tzanetakou *et al.* 2016) han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la HS de moderada a grave. Bimekizumab (inhibe selectivamente la IL-17A e IL-17F) (Glatt *et al.* 2021) y secukinumab se encuentran actualmente en ensayos de fase III para el tratamiento esta enfermedad (Ring *et al.* 2022 a).

12-Eje intestino piel

El eje intestino-piel es un término utilizado en la intrincada interacción entre el intestino y la piel (Mahmud *et al.* 2022). El intestino y la piel comparten muchas características y funciones comunes. Ambos son barreras inmunológicas críticas y constituyen un ambiente para la microbiota fisiológica (Polkowska-Pruszyńska *et al.* 2019). La evidencia acumulada ha demostrado una conexión bidireccional íntima entre el intestino y la piel, y numerosos estudios relacionan la salud gastrointestinal con la homeostasis y la alostasis de la piel. Los trastornos gastrointestinales a menudo se acompañan de manifestaciones cutáneas y el sistema gastrointestinal, en particular el microbioma intestinal, parece participar en la fisiopatología de muchos trastornos inflamatorios (Salem, Ramser, Isham, Ghannoum. 2018). Cualquier alteración en la diversidad microbiana intestinal, puede aumentar la vulnerabilidad del huésped y alterar la tolerancia inmunológica de la mucosa, lo que posteriormente puede influir en la salud de la piel. Varias afecciones dermatológicas, como el acné, la dermatitis atópica, la psoriasis y la rosácea, están relacionadas con la disbiosis intestinal (Mahmud *et al.* 2022). La piel y el intestino están vinculados a través de la modulación del entorno inmunitario mediante la microbiota. La microbiota intestinal tiene una gran capacidad para sintetizar moléculas, con efectos tanto beneficiosos como negativos, que podrían acceder a la circulación y afectar sitios distantes como la piel (O'Neill, Monteleone, McLaughlin, Paus. 2016). Esto incluye productos nocivos como los lipopolisacáridos o incluso bacterias de la luz intestinal (Luck *et al.* 2022). Además, la microbiota intestinal modula la funcionalidad y composición del sistema inmunitario y adaptativo, y viceversa (Sánchez-Pellicer *et al.* 2022). Es indudable que existe un vínculo entre la microbiota intestinal y las enfermedades dermatológicas, pero el mecanismo exacto no se conoce bien. La evidencia actual sugiere que es probable que se deba a una combinación de respuestas neurológicas e inmunológicas a los cambios ambientales, lo que da como resultado una inflamación sistémica crónica que, en última instancia, puede afectar la piel (Ellis *et al.* 2019).

13-Microbioma de la piel en la HS

La investigación del microbioma centrada en la salud y la enfermedad ha avanzado significativamente en los últimos años y el estudio del microbioma cutáneo en la HS no es una excepción (Johnston *et al.* 2021). Sin embargo, cabe resaltar que, la información y la literatura publicada, así como la cantidad de estudios observacionales que enfocan la relación que existe entre la microbiota cutánea e intestinal con la HS es reciente, escasa e insuficiente. Este trabajo intenta exponer la evidencia conocida hasta el momento.

13.1- Biopelículas en la HS

Las biopelículas son comunidades microbianas sésiles encerradas en una matriz, se caracterizan por su capacidad de adherirse a cualquier superficie y entre sí. La matriz de la biopelícula consiste en una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, ADN y otras macromoléculas, que permite a las bacterias evadir el sistema inmunitario del huésped y la exposición a los antimicrobianos. El curso clínico de la HS muestra varias características de una enfermedad impulsada por biopelículas. La cronicidad y recurrencia, el lento proceso de cicatrización de las heridas y la relativa resistencia a la terapia antibiótica convencional, son compatibles con un papel patogénico de las biopelículas en la HS (Ardon *et al.* 2019). Además, se puede especular que los nódulos de HS profundamente arraigados, los folículos pilosos dilatados y los tractos sinusales constituyan pequeñas cavidades anóxicas que proporcionan escenarios ideales para el crecimiento de biopelículas bacterianas. Se ha detectado consistentemente la presencia de cocos anaerobios en las lesiones de HS, lo que indica que las lesiones de HS pueden proporcionar un entorno que favorezca el crecimiento bacteriano anaerobio con la subsiguiente formación de biopelículas. Además, el depósito de corneocitos intradérmicos y fragmentos de cabello dispersos en las lesiones de HS puede proporcionar cuerpos extraños que actúen como nido para las bacterias y promuevan la formación de biopelículas (Ring *et al.* 2017 b). En un estudio, las biopelículas estuvieron presentes en el 67 a 75% de las lesiones crónicas (tractos sinusales e infundíbulos), y fueron más grandes y abundantes en la piel lesionada que en la piel sin lesiones en pacientes con HS (Goldburg *et al.* 2020). Por el contrario, en otro estudio se vio que sólo el 20% de

las lesiones agudas de HS contenían biopelículas y no se detectaron biopelículas en la piel no lesionada de HS (Okoye *et al.* 2017). Por otro lado, Ring *et al.* (2017 a) investigaron la presencia de biopelículas en piel axilar clínicamente no afectada de pacientes con HS, pensando que encontrarían una mayor cantidad de biopelículas que en los controles sanos, pero sorprendentemente, vieron una menor presencia de biopelículas y de agregados bacterianos en la piel no lesionada de pacientes con HS en comparación con los controles sanos; por lo que sugieren que la falta de biopelículas en la HS preclínica podría dejar a los pacientes más susceptibles a patógenos invasores y que además la disbiosis local podría desencadenar una inflamación inmunomediada. Ring *et al.* (2017 a) también sostienen que la microbiota alterada en pacientes con HS podría jugar un papel importante en la patogenia y en el curso temprano de la enfermedad, mientras que el microbioma de la piel normal actuaría como un escudo antimicrobiano y contribuiría a la defensa normal en la interfaz epidérmica. Hasta el momento se desconoce cómo las biopelículas contribuyen a la patología de la HS (Schell *et al.* 2021).

13.2- Microorganismos predominantes y disminuidos en la piel con HS (Tabla 1.)

En los estudios, la mayor abundancia de *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella* spp., y la disminución de especies comensales de piel, como *Cutibacterium* en lesiones de HS, es un hallazgo consistente (Świerczewska *et al.* 2022). Figura 2 (Schell *et al.* 2021).

Se ha visto que la diversidad β que caracteriza al microbioma de la piel sana, se vuelve significativamente diferente en la piel afectada por HS (Schell *et al.* 2021). La disminución de *C. acnes* puede alterar la ecología microbiana de la piel y promover la patogenia de la HS (McCarthy *et al.* 2022). Un estudio destaca que las cepas de *C. acnes* asociadas con la piel sana promueven la educación de respuestas antimicrobianas de las células Th17 (Agak *et al.* 2021). Por lo que se podría especular que la pérdida de *C. acnes* en las lesiones de HS podría afectar las respuestas antimicrobianas de Th17 en la piel con HS (Schell *et al.* 2021).

Las bacterias *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Corynebacterium* también fueron las más comúnmente encontradas en los túneles de HS (Naik *et al.* 2020 b), (Ring *et al.* 2019). Además, en pacientes con HS recalcitrante los organismos más

frecuentemente encontrados en las lesiones fueron *Corynebacterium*, *S. epidermidis*, *S. aureus* y *Prevotella* (Thomas *et al.* 2016).

Finnegoldia magna también fue sobreabundante en muestras de piel con HS en relación con los controles sanos. Se ha demostrado que *F. magna* tiene actividades inmunomoduladoras; en particular, puede promover la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (McCarthy *et al.* 2022). Estas estructuras se asocian con la gravedad y progresión de la HS y con la activación de una respuesta de interferón tipo I en la piel (Byrd *et al.* 2019 b). En un estudio, Neumann *et al.* (2020) demostraron que *F. magna* y sus proteínas solubles FAF y L activan los neutrófilos e inducen una respuesta proinflamatoria. Este y otros hallazgos previos que muestran que FAF y la proteína L también bloquean el efecto de péptidos/proteínas antibacterianas, indican que la combinación de estos mecanismos agrega ventajas selectivas a *F. magna*, lo que también puede aumentar su potencial patógeno.

Schneider *et al.* (2020) investigaron si la disbiosis microbiana en la HS era específica de un sitio del cuerpo o de un nicho de piel en particular y luego analizaron impactos funcionales de las comunidades disbióticas descubiertas. Para ello recolectaron muestras con hisopos y biopsias foliculares de 10 sujetos sanos y 11 sujetos con HS; las zonas estudiadas fueron axilas y pliegues inguinales de cada individuo. Se tomaron muestras de piel lesionada (HSL) y no lesionada (HSN) de los pacientes con HS. Compararon la composición bacteriana entre piel normal, HSN y HSL.

Aunque no observaron ninguna diferencia significativa en la diversidad α (índice de diversidad de Shannon), sí observaron una diferencia significativa de diversidad β (índice de disimilitud de Bray-Curtis) tanto en HSN como en HSL en comparación con la piel normal. No encontraron diferencias en la composición bacteriana entre la piel HSN y HSL, en contraste con informes anteriores (Guet-Revillet *et al.* 2017), (Ring *et al.* 2017 d). Las comunidades bacterianas entre las muestras de HSN y HSL fueron homogéneas con una diversidad β diferente en comparación con la piel normal. Las abundancias relativas de géneros individuales fueron significativamente diferentes entre las muestras de piel normal y con HS (HSL y HSN promediados). *Staphylococcus* y *Corynebacterium* constituyeron aproximadamente el 35 % de las bacterias. *Corynebacterium*, *Peptoniphilus* y *Porphyromonas* fueron más

abundantes en piel con HS. Mientras que *Cutibacterium* fue más abundante en piel sana. En general, en la piel con HS, disminuyó la abundancia relativa de comensales y aumentaron los patógenos anaerobios oportunistas. Dentro de la piel con HS, no se observaron diferencias en la diversidad α o β al comparar la axila con la ingle o la superficie de la piel con el folículo (pérdida de heterogeneidad), pero en la piel sana, la diversidad α fue significativamente diferente entre los nichos de la piel.

En cuanto a la funcionalidad, Schneider *et al.* (2020) observaron que las vías metabólicas se vieron particularmente afectadas en la HS en relación con la piel sana, lo que indica que es probable que la disfunción metabólica esté presente en la piel con HS. Los géneros que contribuyeron a rutas metabólicas específicas diferían entre HS y piel sana. *Cutibacterium* contribuyó significativamente tanto al metabolismo del propanoato como al metabolismo del retinol en la piel normal, mientras que *Corynebacterium* fue el principal contribuyente al metabolismo del propanoato en la piel con HS, pero desempeñó un papel pequeño en el metabolismo del retinol. La disminución de la abundancia de *Cutibacterium* en HS probablemente se deba a la destrucción de las unidades pilosebáceas durante la progresión de la enfermedad y puede indicar que la alteración de la arquitectura de la unidad pilosebácea precede al desarrollo de lesiones clínicamente detectables. Alternativamente, puede existir un microambiente inhóspito para la colonización de *Cutibacterium* en las primeras etapas de la HS debido a los péptidos antimicrobianos y los mediadores inflamatorios iniciados por los queratinocitos foliculares. *Cutibacterium* produce ácido propiónico con actividad antimicrobiana contra patógenos oportunistas y su pérdida puede permitir el crecimiento excesivo de patógenos oportunistas. La estabilización de *Cutibacterium* para mantener la homeostasis y mantener a raya a las comunidades patógenas podría mejorar los síntomas de la HS.

Postulando que la disbiosis de la piel puede preceder a los signos clínicos de inflamación, Riverain-Gillet *et al.* (2020) llevaron a cabo un estudio del microbioma de los pliegues cutáneos clínicamente no afectados en 60 pacientes con HS y 17 controles sanos. Un total de 192 muestras obtenidas por hisopado fueron analizadas

por cultivos bacterianos. De estos, 116 muestras seleccionadas al azar fueron estudiadas por secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA. Observaron que los pliegues cutáneos de los pacientes con HS se caracterizaron por una mayor abundancia de anaerobios, predominantemente *Prevotella*, *Actinomyces*, *Campylobacter urealyticus* y *Mobiluncus*, en contraste con una menor abundancia de comensales de la piel como *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria* y *Micrococcus luteus*. *Staphylococcus aureus* fue la única especie bacteriana asociada con la gravedad clínica de la enfermedad. Los autores resaltan que el microbioma de los pliegues cutáneos de HS clínicamente no afectados recuerda, aunque en menor medida, al microbioma de las lesiones supurativas crónicas de HS y sugieren que puede alimentar la inflamación en una etapa preclínica de la enfermedad.

Un hallazgo importante en el estudio de Riverain-Gillet *et al.* (2020) fue la disminución de la abundancia de estafilococos coagulasa negativos en los pliegues cutáneos de la HS, y en particular de *S. epidermidis*. Se sospecha que *S. epidermidis* es un guardián clave de la barrera cutánea, interactúa con el sistema inmunitario innato de la piel e induce las células T IL-17A (+) CD8(+), que se alojan en la epidermis y mejoran la inmunidad de barrera innata al estimular la producción de AMP por parte de los queratinocitos, lo que limita la invasión de patógenos bacterianos. Por lo tanto, la disminución de la abundancia de *S. epidermidis* en la superficie de los pliegues cutáneos de la HS puede participar en una función de barrera cutánea alterada en la HS.

Existen hallazgos que sugieren que las comunidades bacterianas de la piel con HS son distintas, diversas y divergentes de las de voluntarios sanos, con un empeoramiento de la gravedad de la enfermedad asociado con un aumento de las perturbaciones bacterianas de la piel con HS. Por su parte, Naik *et al.* (2020 b) mencionan una asociación positiva entre la abundancia relativa de anaerobios y la gravedad de la enfermedad en una población diversa de América del Norte con HS. Además, sus hallazgos respaldan informes previos de *Porphyromonadaceae* y *Prevotellaceae* en los pliegues inguinales de HS (Ring *et al.* 2019), (Ring *et al.* 2017 d), (Schneider *et al.* 2020), e incluyen *Fusobacteria* y *Clostridiales*. La colonización de los pliegues inguinales con estos anaerobios comensales intestinales y vaginales

es plausible, dada la proximidad a estos sitios anatómicos y la naturaleza crónica de las lesiones de HS (Naik *et al.* 2020 b).

14- Microbioma intestinal en HS (Tabla 2.)

Desafortunadamente hasta el momento hay muy pocos estudios que hayan estudiado el microbioma intestinal en pacientes con HS. En este trabajo se citan los escasos estudios publicados.

La disbiosis en el microbioma intestinal se ha asociado con múltiples procesos fisiopatológicos que implican una desregulación inmunitaria, y se ha planteado la hipótesis de que podría desempeñar un papel en la hidradenitis supurativa. Según datos de la literatura, la disbiosis intestinal promueve la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-17 y TNF-a, por parte del epitelio intestinal, seguida de un aumento de las citocinas inflamatorias circulantes, IFN- γ y TNF-a (Molnar *et al.* 2020). Esto, a su vez, conduce a un aumento del nivel de MMPs (MMP-2, MMP-8 y MMP-9) y, posteriormente, a la formación de lesiones de HS (Świerczewska *et al.* 2022).

En un estudio McCarthy *et al.* (2022) identificaron diferencias en la configuración del microbioma en muestras fecales en personas con HS en comparación con las de los controles sanos. Vieron que la diversidad alfa fue significativamente menor en individuos con HS, lo que sugiere una reducción de la riqueza de la microbiota intestinal en estos pacientes. Los niveles elevados de *Ruminococcus gnavus* y *Clostridium ramosum* (este último rebautizado como *Erysipelatoclostridium ramosum*) estuvieron entre las mayores diferencias en abundancia relativa entre pacientes con HS y microbiomas de los controles sanos. Se ha encontrado consistentemente que *R. gnavus* está sobrerrepresentado en sujetos con enfermedad de Crohn (EC) y está asociado con espondiloartritis, síndrome del intestino irritable, cáncer de colon, y con varias características de los síndromes metabólicos en humanos, con una proporción constantemente mayor de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades hepáticas y cardiovasculares (Juge. 2023), (Breban *et al.* 2017), (Jeffery *et al.* 2020), (Lloyd-Price *et al.* 2019). *R. gnavus* también está relacionado con el desarrollo de eccemas y alergias respiratorias en

lactantes (Zheng *et al.* 2016) (Chua *et al.* 2018). El papel de *R. gnavus* en la EC ha sido respaldado experimentalmente por la producción de un potente polisacárido proinflamatorio que induce la producción de TNF- α al interactuar con el receptor tipo Toll 4 de las células inmunitarias innatas, como las células dendríticas. La producción de este polisacárido puede contribuir a la patogenia de la HS. Es posible que las enfermedades que son comórbidas con la HS tengan una etiología común debido en parte a la actividad de *R. gnavus*. En cuanto a *E. ramosum*, se demostró que promueve la obesidad inducida por una dieta alta en grasas, empeora la EC e induce las células Th1 y la inflamación intestinal en ratones gnotobióticos. Además, en humanos *E. ramosum* está asociado con el síndrome metabólico, con la obesidad y con la EC (Sbierski-Kind *et al.* 2022).

Kam *et al.* (2021) en un estudio de serie de casos piloto, evaluaron el microbioma intestinal de tres sujetos con HS Hurley II o III, en comparación con tres voluntarios sanos de la misma edad. Observaron tres filos principales tanto en el grupo HS como en el de control: Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. De estos filos, la abundancia relativa de Firmicutes fue significativamente menor en el grupo HS que en el grupo control. También hubo variaciones en la abundancia relativa de órdenes taxonómicos entre grupo. De 73 géneros identificados, cuatro fueron significativamente diferentes entre los grupos HS y de control. Los géneros *Bilophila* y *Holdemanella* fueron más abundantes en el grupo HS que en el grupo control, mientras que los géneros *Lachnobacterium* y *Veillonella* fueron menos abundantes en el grupo con HS que en el grupo control.

Bilophila se asocia con inmunogenicidad en EII y disfunción metabólica. Este género resistente a la bilis exacerba los efectos de las dietas ricas en grasas sobre la disfunción de la barrera intestinal, que se asocia con una inflamación generalizada (Devkota, Chang. 2015), (Natividad *et al.* 2018). El género *Lachnobacterium* pertenece a la familia Lachnospiraceae productora de butirato; el agotamiento del butirato está implicado en la inflamación sistémica (Vital, Karch, Pieper. 2017).

Por otro lado, Ögüt *et al.* (2022) realizaron un análisis de muestras fecales de 15 pacientes con HS y 15 controles sanos. Vieron que la diversidad alfa estaba

significativamente disminuida en el microbioma intestinal de los pacientes con HS, en comparación con los controles sanos. Además, la estructura de la comunidad bacteriana, la diversidad beta, fue significativamente diferente entre pacientes con HS y controles sanos. En los pacientes con HS hubo una reducción significativa en la abundancia de Clostridiales, Fusicatenibacter y Firmicutes no clasificados. *Fusicatenibacter saccharivorans* es una bacteria recientemente aislada y cultivada, y una cepa del subgrupo XIVa de *Clostridium* que induce Tregs y produce butirato y otros AGCC (Takada, Kurakawa, Tsuji, Nomoto. 2013), (Atarashi *et al.* 2013).

A su vez, en un estudio Lam *et al.* (2021) encontraron la presencia de *Robinsoniella* en la mayoría de las muestras de heces de pacientes con HS y en ninguna de las muestras de los controles sanos. Se ha reportado sobreabundancia de *Robinsoniella* en las heces de pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con espondilitis anquilosante (Wang *et al.* 2021).

15- HS y nutrición

La nutrición juega un papel fundamental en la manifestación y el tratamiento de los trastornos pilosebáceos inflamatorios. Se cree que el acné vulgar y la hidradenitis supurativa tienen vías patogénicas similares y que están moduladas por la dieta. La dieta occidental influye en el acné vulgar y en la HS al aumentar la insulina y modular FOXO1/mTOR, lo que da como resultado una sobreexpresión de citoqueratinas, hiperproliferación de queratinocitos e hipercornificación de la pared folicular (Maarouf, Platto, Shi. 2019). Se ha visto en un modelo de ratón que una dieta rica en grasas puede inducir hiperqueratosis de los folículos pilosos y una mayor infiltración de neutrófilos a su alrededor, como sucede en HS (Nakamizo *et al.* 2021). Si bien los factores dietéticos que contribuyen a la etiología de la HS no se comprenden bien, la modificación de la dieta como tratamiento potencial para la HS se ha vuelto más frecuente en los últimos años. Los temas principales de los estudios de nutrición asociados con la HS incluyen la pérdida de peso, el zinc, la vitamina D, la vitamina B12 y los productos lácteos. La optimización de macronutrientes y micronutrientes a través de suplementos o modificaciones

dietéticas en pacientes con HS podría disminuir efectivamente los brotes y promover la resolución de las lesiones (Weir *et al.* 2023).

16- Probióticos en HS

Los estudios vinculan las enfermedades inflamatorias de la piel con un microbioma intestinal desequilibrado; por lo tanto, la modulación de la microbiota intestinal para mejorar las condiciones de la piel parece ser un enfoque viable (Sinha, Lin, Ferenczi. 2021), (Baquerizo Nole, Yim, Keri. 2014), (Al-Ghazzewi , Tester. 2014). En este sentido, los probióticos orales podrían ser una modalidad sencilla, segura y económica para el manejo terapéutico de los procesos inflamatorios de la piel. Desafortunadamente, muy pocos estudios han analizado cómo la suplementación con probióticos influye en los trastornos inflamatorios de la piel. Los resultados, aunque prometedores, son difíciles de implementar en la práctica clínica debido a la heterogeneidad del régimen suplementario aplicado en los diferentes estudios (Szántó, Dózsa, Antal, Szabó, Kemény, Bai. 2019). La dermatitis atópica es la condición dermatológica más estudiada con el uso de probióticos, aunque también se han hecho estudios en pacientes con acné vulgar y con psoriasis (Świerczewska *et al.* 2022). Es importante destacar que hasta el momento no hay ningún estudio publicado que haya evaluado el efecto de probióticos, prebióticos o simbióticos, administrados por vía oral o tópica, en HS.

En una carta al editor Ring *et al.* (2022 b) destacan que el microbioma central de HS está dominado por bacterias anaerobias Gramnegativas, incluida *Prevotella* y especies de *Porphyromonas*. Estas especies pueden contribuir a la patogenia de la HS mediante la regulación al alza de los AMP, que pueden catalizar cascadas inflamatorias a través del reclutamiento de macrófagos y neutrófilos como también la proliferación de queratinocitos. Además, la falta de especies comensales como *Cutibacterium* en pacientes con HS en comparación con controles sanos, contribuye a la disbiosis cutánea local. La carencia específica de *Cutibacterium* spp. reduce la secreción de ácido propiónico y por lo tanto altera el valor de pH local, que potencialmente permitiría la colonización de patógenos Gramnegativos anaerobios (Shu *et al.* 2013). Además, los estudios mostraron una abundancia relativa

significativamente mayor de *Cutibacterium* spp. y *Corynebacterium striatum* en la piel de personas sanas en comparación con la piel de los pacientes con HS (Schneider *et al.* 2020), (Naik *et al.* 2020 b). Por lo tanto, Ring *et al.* (2022 b) proponen un enfoque profiláctico con la aplicación diaria de probióticos tópicos compuestos con comensales como *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis* y *C. acnes*; que podrían proteger de eventos inflamatorios cutáneos locales. Previamente al tratamiento con probióticos sugieren implementar un régimen antibiótico para erradicar las bacterias anaerobias Gramnegativas. Además, para lograr la eficacia profiláctica de los probióticos tópicos, su aplicación debería centrarse en la piel prelesional y la formulación tendría que ser compatible con el sebo humano para estabilizar y aumentar la proliferación de *Cutibacterium* spp. Estas observaciones y sugerencias hacen pensar sobre la utilidad potencial de los probióticos en la HS. Los probióticos podrían conducir a una amortiguación de las cascadas inflamatorias locales, modificando así el curso de la enfermedad. La restauración de la homeostasis microbiana en las regiones intertriginosas, mediante el uso de una microbiota autóctona compuesta por especies no patógenas podría generar un beneficio terapéutico en HS.

17- Conclusiones

- La HS es una enfermedad compleja, cuya patogénesis aún no está clara, el microbioma intestinal y cutáneo parece tener un papel importante en su origen y progresión. Se necesitan más estudios que arrojen luz al respecto.
- Conocer el rol del microbioma en la patogénesis de la HS puede ayudar a identificar posibles objetivos terapéuticos.
- La disbiosis bacteriana esta significativamente presente en la piel de los pacientes con HS, con un aumento de patógenos oportunistas anaerobios como *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella*, y una pérdida de especies comensales, incluido *Cutibacterium*.
- Todavía no se ha dilucidado si la disbiosis precede a la inflamación, o si las condiciones proinflamatorias generan disbiosis en pacientes con HS.

- El eje intestino-piel, y en particular, los mecanismos exactos por los que los microorganismos intestinales y sus metabolitos influyen en la HS merecen ser estudiados en profundidad.
- La presencia de *R. gnavus* en el microbioma intestinal de pacientes con HS y en pacientes con EII, puede ser un vínculo microbiano entre ambas enfermedades.
- *R. gnavus* y *F. magna* en el microbioma de pacientes con HS podrían contribuir a la patogenia de la enfermedad.
- Los estudios que examinan el microbioma intestinal y cutáneo de los pacientes con HS y lo comparan con el de pacientes sanos, son escasos y sus diseños en ocasiones son defectuosos, lo que afecta la relevancia de sus resultados. Por lo tanto, es necesario que se realicen más estudios de buena calidad.
- Los estudios deberían analizar la composición microbiana completa de la piel afectada por HS, incluidos virus y hongos. Sus resultados podrían ayudar a determinar mejor que miembros de la comunidad microbiana contribuyen al desarrollo de la enfermedad.
- Los tratamientos para la HS basados en la microbiota, especialmente la suplementación microbiana dirigida a resolver la disbiosis intestinal y cutánea, podrían aportar grandes beneficios.
- La evidencia disponible sugiere que los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la HS, aunque hasta el momento no existe ningún estudio publicado al respecto.

18- Bibliografía

- Aarts, P., Dudink, K., Vossen, ARJV., van Straalen, KR., Ardon, CB., Prens, EP. y van der Zee, HH. (2021). Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*, 81(12), 1397-1410.
- Agak, GW., Mouton, A., Teles, RM., Weston, T., Morselli, M., Andrade, PR., Pellegrini, M. y Modlin, RL. (2021). Extracellular traps released by antimicrobial TH17 cells contribute to host defense. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(2), e141594.
- Al-Ghaazzewi, FH. y Tester RF. (2014). Impacts of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial Microbes*, 5(2). 99-107.
- Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., Crowell, K., Eisen, DB., Gottlieb, AB., Hamzavi, I., Hazen, PG., Jaleel, T., Kimball, AB., Kirby, J., Lowes, MA., Micheletti, R., Miller, A., Naik, HB., Orgill, D. y Poulin Y. (2019). 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*, 81(1), 76-90. a.
- Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., Crowell, K., Eisen, DB., Gottlieb, AB., Hamzavi, I., Hazen, PG., Jaleel, T., Kimball, AB., Kirby, J. y Lowes MA., Micheletti, R., Miller, A., Naik, HB., Orgill, D. y Poulin Y. (2019). 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*, 81(1), 91-101. b.
- Ardon, CB., Prens, EP., Fuursted, K., Ejaz, RN., Shailles, J., Jenssen, H. y Jemec, GBE. (2019). Biofilm production and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from Hidradenitis Suppurativa lesions.

Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 33(1), 170-177.

- Baquerizo Nole, KL., Yim, E. y Keri, JE. (2014). Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 814-821.
- Bay, L. y Ring, HC. (2022). Human skin microbiota in health and disease: The cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis. *Journal of Pathology, Microbiology, and Immunology*, 130(12), 706-718.
- Belkaid, Y. y Segre, JA., (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, 346(6212), 954-959.
- Breban, M., Tap, J., Leboime, A., Said-Nahal, R., Langella, P., Chiocchia, G., Furet, JP. y Sokol, H. (2017). Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic diseases*, 76(9), 1614-1622.
- Byrd, AS., Dina, Y., Okoh, UJ., Quartey, QQ., Carmona-Rivera, C., Williams, DW., Kerns, ML., Miller, RJ., Petukhova, L., Naik, HB., Barnes, LA., Shipman, WD., Caffrey, JA., Sacks, JM., Milner, SM., Aliu, O., Broderick, KP., Kim, D., Liu, H., Dillen, CA., Ahn, R., Frew, JW., Kaplan, MJ., Kang, S., Garza, LA., Miller, LS., Alavi, A., Lowes, MA. y Okoye, GA. (2019). Specimen Collection for Translational Studies in Hidradenitis Suppurativa. *Scientific Reports*, 9(1), 12207. a.
- Byrd, AS., Carmona-Rivera, C., O'Neil, LJ., Carlucci, PM., Cisar, C., Rosenberg, AZ., Kerns, ML., Caffrey, JA., Milner, SM., Sacks, JM., Aliu, O., Broderick, KP., Reichner, JS., Miller, LS., Kang, S., Robinson, WH., Okoye, GA. y Kaplan, MJ. (2019). Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Science Translational Medicine*, 11(508) eaav5908. a.
- Chung, MG., Preda-Naumescu, A. y Yusuf N. (2022). Hidradenitis suppurativa: consequences of microbiome dysbiosis on immune dysregulation and disease severity. *Indian Journal of Dermatology*, 67(6), 699-704.

- Chua, HH., Chou, HC., Tung, YL., Chiang, BL., Liao, CC., Liu, HH. y Ni, YH. (2018). Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*, 154(1), 154-167.
- Devkota, S. y Chang, EB. (2015). Interactions Between, Diet, Bile, Acid Metabolism, Gut microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases. *Digestives Diseases*, 33(3), 351-356.
- Ellis, SR., Nguyen, M., Vaughn, AR., Notay, M., Burney, WA., Sandhu, S. y Sivamani, RK. (2019). The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic condition. *Microorganisms*, 7(11), 550.
- Gallo, RL. y Hooper, LV. (2012). Epithelial antimicrobial defense of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*, 12(7), 503-516.
- Garg, A., Malviya, N., Strunk, A., Wright, S., Alavi, A., Alhusayen, R, Alikhan, A., Daveluy, SD., Delorme, I., Goldfarb, N., Gulliver, W., Hamzavi, I., Jaleel, T., Kimball, AB., Kirby, JS., Kirchhof, MG., Lester, J., Lev-Tov, H., Lowes, MA., Micheletti, R., Orenstein, LA., Piguet, V., Sayed, C., Tan, J. y Naik HB. (2022). Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(5), 1092-1101.
- Ghanian, S., Yamanaka-Takaichi, M., Naik, HB. y Alavi A. (2022). Medical management of Hidradenitis Suppurativa with Non-Biologic Therapy: What's New?. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(2), 167-176.
- Giamarellos-Bourboulis, EJ. (2019). Staphylococcus aureus and host interaction in the flare-ups of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 181(5), 892-893.
- Glatt, S., Jemec, GBE., Forman, S., Sayed, C., Schmieder, G., Weisman, J., Roller, R., Seegobin, S., Baeten, D., Ionescu, L., Zouboulis, CC. y Shaw, S. (2021). Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Jama Dermatology*, 157(11), 1279-1288.

- Goldberg, SR., Strober, BE. y Payette MJ. (2020). Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(5), 1045-1058.
- Guenin-Macé, L., Morel, JD., Doisne, JM., Schiavo, A., Boulet, L., Mayau, V., Goncalves, P., Duchatelet, S., Hovnanian, A., Bondet, V., Duffy, D., Ungeheuer, MN., Delage, M., Nassif, A., Di Santo, JP. y Demangel, C. (2020). Dysregulation of tryptophan catabolism at the host-skin microbiota interface in hidradenitis suppurativa. *Journal of Clinical Investigation insight*, 5(20), e140598.
- Guet-Revillet, H., Jais, JP., Ungeheuer, MN., Coignard-Biehler, H., Duchatelet, S., Delage, M., Lam, T., Hovnanian, A., Lortholary, O., Nassif, X., Nassif A. y Join-Lambert O. (2017). The Microbiological Landscape of Anaerobic infections in Hidradenitis suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clinical Infectious Diseases*, 65(2), 282-291.
- Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, MA., Hashim, A., Jotwani, R., Eskan, MA., McIntosh, ML., Alsam, A., Kirkwood, KL., Lambris, JD., Darveau, RP. y Curtis MA. (2011). Low abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*, 10(5), 497-506.
- Hendricks, AJ., Hsiao, JL., Lowes, MA. y Shi, VY. (2021). A Comparison of International Management Guidelines of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*, 237(1), 81-96.
- Hoffman, LK., Ghias, MH. y Lowes MA. (2017). Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 36(2), 47-54.
- Jeffery, IB., Das, A., O'Herlihy, E., Coughlan, S., Cisek, K., Moore, M., Bradley, F., Carty, T., Pradhan, M., Dwibedi, C., Shanahan, F. y O'Toole, PW. (2020). Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology*, 158(4), 1016-1028.

- Jenkins, T., Isaac, J., Edwards, A. y Okoye, GA. (2023). Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*, 41(3), 471-479.
- Johnston, DGW., Kirby, B. y Tobin, D. (2021). Hidradenitis suppurativa: A folliculotrophic disease of innate immune barrier dysfunction?. *Experimental Dermatology*, 30(10), 1554-1568.
- Johnston, LA., Alhusayen, R., Bourcier, M., Delorme, I., George, R., O'Brien, E., Wong, SM. Y Poelman, SM. (2022). Practical Guidelines for Managing Patients with Hidradenitis Suppurativa: An Update. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 26(2 suppl), 2S-24S.
- Juge, N. (2023). Microbiome Profile: *Ruminococcus gnavus*: The yin and yang of human gut symbionts. *Microbiology*, 169(8), 001383.
- Kam, S., Collard, M., Lam, J. y Alani, RM. (2021). Gut Microbiome Perturbations in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case series. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(1), 225-228.
- Lam, SY., Radjabzadeh, D., Eppinga, H., Nossent, YRA., van der Zee, HH., Kraaij, R., Konstantinov, SR., Fuhler, GM., Prens, EP., Thio, HB. y Peppelenbosch, MP. (2021). A microbiome study to explore the gut-skin axis in hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Science*, 101(3), 218-220.
- Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, AN., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, TW., Andrews, E., Ajami, NJ., Bonham, KS., Brislawn, CJ., Casero, D., Courtney, H., Gonzalez, A., Graeber, TG., Hall, AB., Lake, K., Landers, CJ., Mallick, H., Plichta, DR., Prasad, M., Rahnavard, G., Sauk, J., Shungin, D., Vázquez-Baeza, Y., White, RA., Braun, J., Denson, LA., Jansson, JK., Knight, R., Kugathasan, S., McGovern, DPB., Petrosino, JF., Stappenbeck, TS., Winter, HS., Clish, CB., Franzosa, EA., Vlamakis, H., Xavier, RJ. y Huttenhower, C. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, 569(7758), 655-652.

- Lousada, MB., Lachnit, T., Edelkamp, J., Rouillé, T., Ajdic, D., Uchida, Y., Di Nardo, A., Bosch, TCG. y Paus, R. (2021). Exploring the human hair follicle microbiome. *British Journal of Dermatology*, 184(5), 802-815.
- Lowe, MM., Naik, HB., Clancy, S., Pauli, M., Smith, KM., Bi, Y., Dunstan, R., Gudjonsson, JE., Paul, M., Harris, H., Kim, E., Shin, US., Ahn, R., Liao, W., Hansen, SL. y Rosenblum, MD. (2020). Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF-a therapy. *Journal of Clinical Investigation Insight*, 5(19), e139932.
- Luck, ME., Tao, J. y Lake, EP. (2022). The Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding and Future Considerations for Research and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(6), 841-852.
- Maarouf, M., Platto, JF. y Shi, VY. (2019). The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australasian Journal of Dermatology*, 60(2), e90-e98.
- Mahmud, MR., Akter, S., Tamanna, SK., Mazumder, L., Esti, IZ., Banerjee, S., Akter, S., Hasan, MR., Acharjee, M., Hossain, MS. y Pirttilä, AM. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*, 14(1), 2096995.
- Marasca, C., Tranchini, P., Marino, V., Annunziata, MC., Napolitano, M., Fattore, D. y Fabbrocini, G. (2020). The pharmacology of antibiotic therapy in hidradenitis suppurativa. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(5), 521-530.
- Martora, F., Megna, M., Battista, T., Potestio, L., Annunziata, MC., Marasca, C., Villani, A. y Fabbrocini, G. (2023). Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Real-Life Experience. *Clinical, Cosmetic, and Investigational Dermatology*, 19(16), 135-148.

- McCarthy, S., Barrett, M., Kirthi, S., Pellanda, P., Vlckova, K., Tobin, AM., Murphy, M., Shanahan, F. y O'Toole, PW. (2022). Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(2), 459-468.e15.
- Min, KR., Galvis, A., Baquerizo Nole, KL., Sinha, R., Clarke, J., Kirsner, RS. y Ajdic, D. (2020). Association between baseline abundance of *Peptoniphilus* a Gram-positive anaerobic coccus, and wound healing outcomes of DFUs. *Plos One*, 15(1), e0227006.
- Molnar, J., Mallonee, CJ., Stanisic, D., Homme, RP., George, AK., Singh, M. y Tyagi, SC. (2020). Hidradenitis Suppurativa and 1-Carbon Metabolism: Role of Gut Microbiome, Matrix Metalloproteinases, and Hyperhomocysteinemia. *Frontier in Immunology*, 19(11), 1730.
- Naik, HB. y Piguet, V. (2020). Standardizing Hidradenitis Suppurativa Skin Microbiome Research: The Methods Matter. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(9), 1688-1690. a.
- Naik, HB., Jo, JH., Paul, M. y Kong, HH. (2020). Skin Microbiota Are Distinct and Disease Severity-Dependent in Hidradenitis Suppurativa. *Journal Investigative Dermatology*, 140(4), 922-925.e3. b.
- Nakamizo, S., Honda, T., Sato, T., Al Mamun, M., Chow, Z., Duan, K., Lum, J., Tan, KJ., Tomari, K., Sato, R., Kitoh, A., Tay, ASL., Common, JEA., Guan, NL., Setou, M., Ginhoux, F. y Kabashima, K. (2021). High-fat diet induces a predispositions to follicular hyperkeratosis and neutrophilic folliculitis in mice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(2), 473-485.e10.
- Natividad, JM., Lamas, B., Pham, HP., Michel, ML., Rainteau, D., Bridonneau, C., da Costa, G., van Hylckama Vlieg, J., Sovran, B., Chamignon, C., Planchais, J., Richard, ML., Langella, P., Veiga, P. y Sokol, H. (2018). *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunction in mice. *Nature Communications*, 9(1), 2802.

- Neumann, A., Björck, L. y Frick, IM. (2020). *Fingoldia magna* an Anaerobic Gram-positive Bacterium of the Normal Human Microbiota, Induces Inflammation by Activating Neutrophils. *Frontier in Microbiology*, 29(11), 65.
- Nguyen, TV., Damiani, G., Orenstein, LAV., Hamzavi, I. y Jemec GB. (2021). Hidradenitis suppurativa: un update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities, and quality of lives. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(1), 50-61.
- Ögüt, ND., Hasçelik, G. y Atakan, N. (2022). Alterations of the Human Gut Microbiome in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case-control Study and Review of The Literature. *Dermatology Practical and Conceptual*, 12(4), e2022191.
- Okoye, GA., Vlassova, N., Olowoyeye, O., Agostinho, A., James, G., Stewart, PS., Leung, S. y Lazarus, G. (2017). Bacterial biofilm in acute lesions of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 176(1), 241-243.
- Okun, MM., Flamm, A., Werley, EB. y Kirby, JS. (2022). Hidradenitis Suppurativa: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*, 63(5), 636-644.
- O'Neill, CA., Monteleone, G., McLaughlin, JT. y Paus, R. (2016). The gut-skin in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*, 38(11), 1167-1176.
- Ovadja, ZN., Schuit, MM., van der Horst, CMAM. y Lapid, O. (2019). Inter- and intrarater reliability of Hurley staging for hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 181(2), 344-349.
- Patil, S., Apurwa, A., Nadkarni, N., Agarwal, S., Chaudhari, P. y Gautam, M. (2018). Hidradenitis Suppurativa: Inside and Out. *Indian Journal of Dermatology*, 63(2), 91-98.
- Polkowska-Pruszyńska, B., Gerkowicz, A. y Krasowska, D. (2019). The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases - an update.

Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology, 34(3), 455-464.

- Preda-Naumescu, A., Ahmed, HN., Mayo, TT. y Yusuf, N. (2021). Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *International Journal of Dermatology*, 60(11), e449-e458.
- Prens, E. y Deckers, I. (2015). Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 73(5 suppl 1), S8-11.
- Ring, HC., Riis, Mikkelsen, P., Miller, IM., Jenssen, H., Fursted, K., Saunte, DM. y Jemec, GB. (2015). The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Experimental Dermatology*, 24(10), 727-731.
- Ring, HC. y Emtestam, L. (2016). The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*, 34(1), 29-35.
- Ring, HC., Bay, L., Kallenbach, K., Miller, IM., Prens, E., Saunte, DM., Bjarnsholt, T. y Jemec, GB. (2017). Normal Skin Microbiota is Altered in Preclinical Hidradenitis Suppurativa. *Acta DermatoVenereologica*, 97(2), 208-213. a.
- Ring, HC., Bay, L., Nilsson, M., Kallenbach, K, Miller, IM., Saunte, DM., Bjarnsholt, T., Tolker-Nielsen, T. y Jemec, GB. (2017). Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 176(4), 993-1000. b.
- Ring, HC., Saunte, DM., Riis, PT., Thorlacius, L., Esmann, S. y Jemec, G. (2017). Diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa. *Ugeskrift for Laeger*, 179(18), V12160904. c.
- Ring, HC., Thorsen, J., Saunte, DM., Lilje, B., Bay, L., Riis, PT., Larsen, N., Andersen, LO., Nielsen, HV., Miller, IM., Bjarnsholt, T., Fursted, K. y Jemec, GB. (2017). The Follicular Skin Microbiome in Patients with Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatology*, 153(9), 897-905. d.

- Ring, HC., Sigsgaard, V., Thorsen, J., Fuursted, K., Fabricius, S., Saunte, DM. y Jemec, GB. (2019). The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(9). 1775-1780.
- Ring, HC., Thorsen, J., Fuursted, K., Bjarnsholt, T., Bay, L., Saunte, DM., Thomsen, SF. y Jemec, GB. (2022). Probiotics in hidradenitis suppurativa: a potential treatment option?. *Clinical and Experimental Dermatology*, 47(1), 139-141. b.
- Ring, HC., Yao, Y., Maul, JT., Ingram, JR., Frew, JW., Thorsen, J., Nielsen, ML., Wu, JJ., Thyssen, JP., Thomsen, SF. y Egeberg, A. (2022). The road to biologics in patients with hidradenitis suppurativa: a nationwide drug utilization study. *British Journal of Dermatology*, 187(4), 523-530. a.
- Riverain-Gillet, É., Guet-Revillet, H., Jais, JP., Ungeheuer, MN., Duchatelet, S., Delage, M., Lam, T., Hovnanian, A., Nassif, A. y Join-Lambert, O. (2020). The Surface Microbiome of Clinically Unaffected Skinfolts in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Culture-Based and 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing Study in 60 Patients. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(9), 1847-1855.e6.
- Rosi, E., Guerra, P., Silvi, G., Nunziati, G., Scandagli, I., Di Cesare, A. y Prignano, F. (2023). Consistency of Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa. *Vaccines*, 11(1), 179.
- Salem, I., Ramser, A., Isham, N. y Ghannoum, MA. (2018). The Gut Microbiome as a Major of the Gut-Skin Axis. *Frontier in Microbiology*, 10(9), 1459.
- Salgado-Boquete, L., Romaní, J., Carrión, L. y Marín-Jiménez I. (2016). Epidemiology of hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are these two-disease associated?. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(Suppl 2), 8-12.

- Sánchez-Pellicer, P., Navarro-Moratalla, L., Núñez-Delegido, E., Ruzafa-Costas, B., Agüera-Santos, J. y Navarro-López, V. (2022). Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis. *Microorganisms*, 10(7), 1301.
- Sbierski-Kind, J., Grenkowitz, S., Schlickeiser, S., Sandforth, A., Friedrich, M., Kunkel, D., Glauben, R., Brachs, S., Mai, K., Thürmer, A., Radonić, A., Drechsel, O., Turnbaugh, P.J., Bisanz, J.E., Volk, H.D., Spranger, J. y von Schwartzberg, R.J. (2022). Effects of caloric restriction on the gut microbiome are linked with immune senescence. *Microbiome*, 10(1), 57.
- Scala, E., Cacciapuoti, S., Garzorz-Stark, N., Megna, M., Marasca, C., Seiringer, P., Volz, T., Eyerich, K. y Fabbrocini, G. (2021). Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*, 10(8), 2094.
- Schell, S.L., Schneider, A.M. y Nelson, A.M. (2021). Yin and Yang: A disrupted skin microbiome and an aberrant host immune response in hidradenitis suppurativa. *Experimental Dermatology*, 30(10), 1453-1470.
- Shih, T., Lee, K., Grogan, T., De, D.R., Shi, V.Y. y Hsiao, J.L. (2022). Infliximab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy*, 35(9), e15691.
- Schneider, A.M., Cook, L.C., Zhan, X., Banerjee, K., Cong, Z., Imamura-Kawasawa, Y., Gettle, S.L., Longenecker, A.L., Kirby, J.S. y Nelson, A.M. (2020). Loss of Skin Microbial Diversity and Alteration of Bacterial Metabolic Function in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(3), 716-720.
- Shu, M., Wang, Y., Yu, J., Kuo, S., Coda, A., Jiang, Y., Gallo, R.L., y Huang C.M. (2013). Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Plos One*, 8(2), e55380.
- Sinha, S., Lin, G. y Ferenczi, K. (2021). The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clinics in Dermatology*, 39(5), 829-839.

- Stergianou, D., Tzanetakou, V., Argyropoulou, M., Kanni, T., Bagos, PG. y Giamarellos-Bourboulis, EJ. (2021). *Staphylococcus aureus* Carriage in Hidradenitis Suppurativa: Impact on Response to Adalimumab. *Dermatology*, 237(3), 372-377.
- Świerczewska, Z., Lewandowski, M., Surowiecka, A. y Barańska-Rybak, W. (2022). Microbiome in Hidradenitis Suppurativa-What We Know and Where We Are Heading. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11280.
- Szántó, M., Dózsa, A., Antal, D., Szabó, K., Kemény, L. y Bai, P. (2019). Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management?. *Experimental Dermatology*, 28(11), 1210-1218.
- Takada, T., Kurakawa, T., Tsuji, H. y Nomoto, K. (2013). Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 63(Pt10), 3691-3693.
- Thomas, C., Rodby, KA., Thomas, J., Shay, E. y Antony, AK. (2016). Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa: An Investigation of Demographics, Surgical Management, Bacterial Isolates, Pharmacologic Intervention, and Patient-reported Health Outcomes. *Am Surg.*, 82(4), 362-368.
- Tzanetakou, V., Kanni, T., Giatrakou, S., Katoulis, A., Papadavid, E., Netea MG., Dinarello, CA., van der Meer, JWM., Rigopoulos, D. y Giamarellos-Bourboulis, EJ. (2016). Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, 152(1), 52-59.
- van Straalen, KR., Schneider-Burrus, S. y Prens, EP. (2022). Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 183(6), e178-e187.
- Verma, SS., Sharma, K. y Chhabra, S. (2023). Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa: An Immunological Perspective. *Indian Journal of Dermatology*, 68(3), 296-300.

- Vital, M., Karch, A. y Pieper, DH. (2017). Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *mSystems*, 2(6), e00130-17.
- Wang, X., Ning, Y., Li, C., Gong, Y., Huang, R., Hu, M., Poulet, B., Xu, K., Zhao, G., Zhou, R., Lammi, MJ. y Guo, X. (2021). Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of patients with Kashin-Bek disease, an endemic osteoarthritis in China. *Cell Death and Disease*, 12(11), 1015.
- Wark, KJL. y Cains, GD. (2021). The Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 39-52.
- Weir, SA., Roman, B., Jiminez, V., Burns, M., Sanyi, A., Elewski, B. y Mayo, T. (2023). Hidradenitis Suppurativa and five Key Vitamins and Minerals. *Skin Appendage Disorders*, 9(3), 153-159.
- Williams, SC., Frew, JW. y Krueger, JG. (2021). A systematic review and critical appraisal of metagenomic and culture studies in hidradenitis suppurativa.
- Zhao-Fleming, HH., Wilkinson, JE., Larumbe, E., Dissanaiké, S. y Rumbaugh, K. (2019). Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples – a metagenomics analysis. *APMIS Journal of Pathology, Microbiology, and Immunology*, 127(8), 577-587.

19- Anexos



Foto 1 (Ovadja *et al.* 2019)

Estadios de Hurley

- (a) HS axilar estadio de Hurley I, se observan dos abscesos, sin trayectos sinusales ni cicatrices.
- (b) HS axilar estadio de Hurley II, con varios abscesos separados, sin trayectos sinusales evidentes, con cicatrices, comprometen un área mayor.
- (c) HS axilar estadio de Hurley III, con múltiples abscesos difusos y conectados por trayectos sinusales, más grandes cicatrices que comprometen toda la zona.

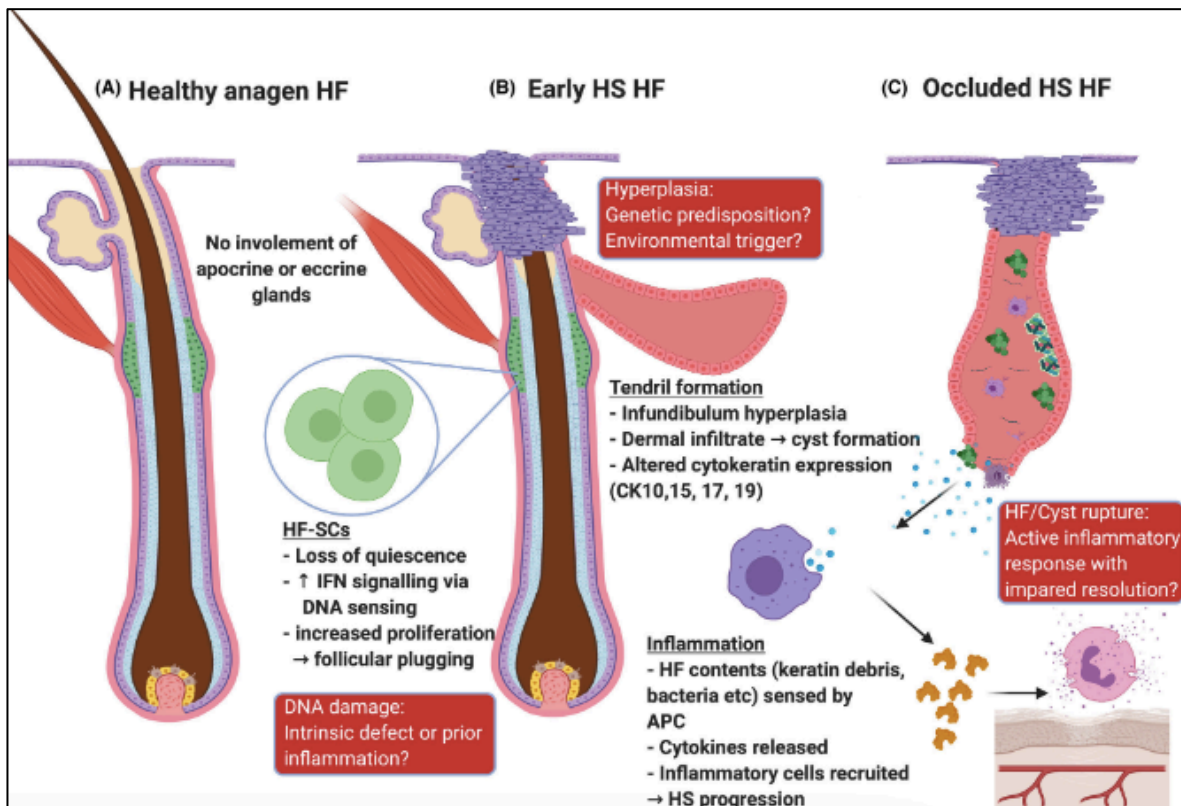


Figura 1 (Johnston *et al.* 2021)

Alteración de la unidad pilosebácea en la HS

- (A) Unidad pilosebácea sana
- (B) Unidad pilosebácea con hiperqueratinización y obstrucción del folículo piloso, desarrollo de quistes, acumulación de queratina, sebo, bacterias, células muertas y otros estímulos inflamatorios.
- (C) Estos cambios son detectados por células del sistema inmunológico innato (p.ej. macrófagos), que posteriormente propagan la respuesta inflamatoria extraordinaria y altamente destructiva

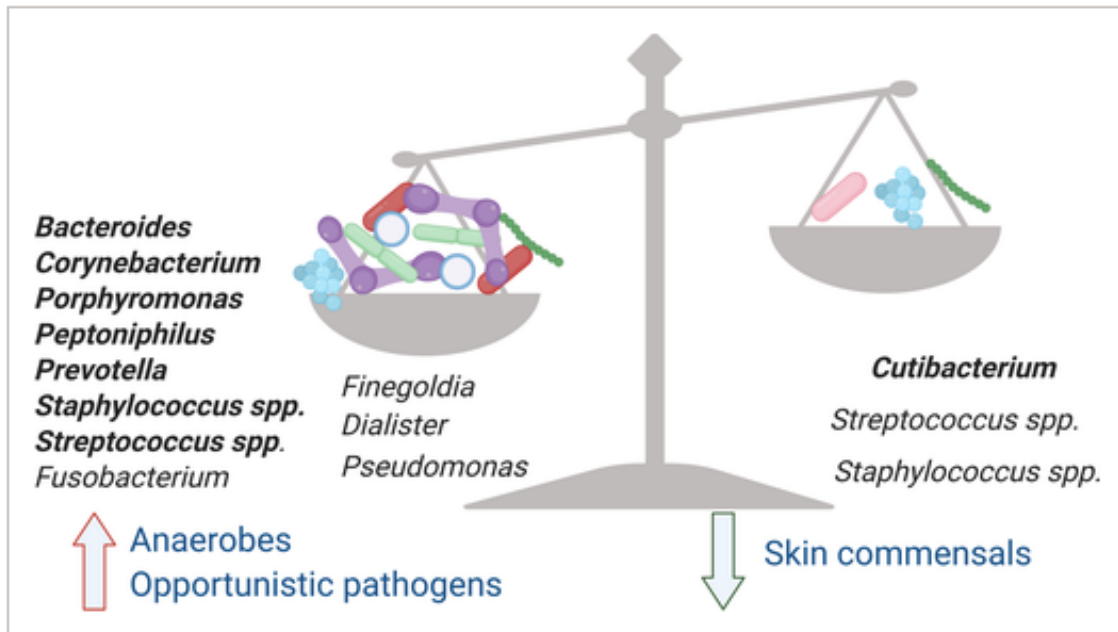


Figura 2 (Schell *et al.* 2021)

Características de la disbiosis cutánea en HS

Abundancia de bacterias anaeróbicas y patógenos oportunistas, incluidos *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella*, disminución de los comensales de la piel como *Cutibacterium* en la piel con HS en comparación con la piel sana. *Estafilococos spp.* y *Estreptococos spp.* se detectan tanto en piel con HS como en piel sana.

Tabla 1

Resumen de estudios del microbioma de la piel con HS

Autores	Muestra analizada	Resultados
Ring <i>et al.</i> 2017d	Piel lesionada y no lesionada	↑ <i>Corynebacterium</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> ↑ <i>Peptoniphilus</i> ↑ <i>Propionibacterium</i>
Guet-Revillet <i>et al.</i> 2017	Piel lesionada	↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> Comensales aerobios ↓
Ring <i>et al.</i> 2019	Material gelatinoso de túneles	↑ <i>Porphyromonas</i> y <i>Prevotella</i> fueron las más frecuentes
Riverain-Guillet <i>et al.</i> 2020	Piel clínicamente no afectada	↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Actinomyces</i> ↑ <i>Campylobacter urealyticus</i> ↑ <i>Mobiluncus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Kocuria</i> ↓ <i>Micrococcus luteus</i> ↓
Naik <i>et al.</i> 2020	Piel lesionada	↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑ <i>Prevotellaceae</i> ↑ <i>Fusobacteria</i> ↑ <i>Clostridiales</i> <i>Cutibacterium spp.</i> ↓
Schneider <i>et al.</i> 2020	Piel lesionada y no lesionada	↑ <i>Corynebacterium</i> ↑ <i>Peptoniphilus</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> <i>Cutibacterium spp.</i> ↓

Tabla 2

Resumen de estudios del microbioma intestinal en HS

Autores	Muestra analizada	Método de análisis	Resultados del estudio
McCarthy <i>et al.</i>	Materia fecal	Secuenciación del gen ARNr 16S	↑ <i>Ruminococcus gnavus</i> <i>Erysipelatoclostridium</i> ↑ <i>ramosum</i>
Kam <i>et al.</i>	Materia fecal	Secuenciación del gen ARNr 16S	↑ <i>Bilophila</i> , y ↑ <i>Holdemania</i> ↓ <i>Lachnobacterium</i> ↓ <i>Veillonella</i>
Lam <i>et al.</i>	Materia fecal	Secuenciación del gen ARNr 16S	<i>Robinsoniella</i> en la mayoría de los pacientes con HS y ninguno de los controles sanos
Ögüt <i>et al.</i>	Materia fecal	Secuenciación del gen ARNr 16S	↓ Clostridiales ↓ <i>Fusicatenibacter</i> ↓ Firmicutes