

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



# RESORCINOL 15% TÓPICO: FORMULACIÓN, EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA LEVE MODERADA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

**Autor**

**Jaime Cordero Ramos**

Director

Dr Miguel Ángel Calleja Hernández

Sevilla, 10 de diciembre de 2022.







**Dr Miguel Ángel Calleja Hernández**, Facultativo Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria y jefe de Servicio de la UGC Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena,

INFORMA

Que la tesis doctoral titulada ***“Resorcinol 15% tópico: formulación, eficacia y seguridad en la hidradenitis supurativa leve moderada”*** presentada por Jaime Cordero Ramos para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido elaborada bajo mi dirección.

Y para que conste, firmo el presente documento,



*A mis padres  
y abuelas*



## AGRADECIMIENTOS

Como una vez dijo el poeta, “No siempre conseguirás lo que quieres, pero si lo intentas, en ocasiones conseguirás lo que necesitas”. Irónicamente, lo que se planteó en un principio como un camino de tesis directo muy claro, al inicio de mi residencia terminó en un viaje de cinco años que nada tiene que envidiar a la Odisea. Feliz realmente ya que, además de aprender y vivir cosas que ni me habría planteado me ha permitido encontrarme con multitud de compañeros, colaboradores y amigos que me han hecho crecer profesional y personalmente aún más.

En especial quiero destacar a mis padres y a mi abuela por dárme todo y estar siempre ahí. Por inculcarme los valores del esfuerzo y el trabajo duro, por animarme y apoyarme, no solo haciendo posible este trabajo sino permitiendo afrontar cada día con ganas de superarme.

A Clara, mi compañera en la vida. Ella sí que es mi gran descubrimiento y mi mayor orgullo. Este viaje no habría sido lo mismo sin ti. Espero que no sea más que el comienzo de muchas más andadas y que sigamos compartiendo éxitos y fracasos. Sin ti esto no tendría sentido.

A Manolo, Vicente, Santi, Gabi, Miguel Ángel, y muchos más compañeros. La lista es larga, pero ellos saben que han hecho esto posible. Gracias por formarme desde que empecé como residente de primer año y pasar de ser mis mentores a mis compañeros. No hay día que no siga aprendiendo de vosotros.

A mis Resis (ya muchas Adjuntas e incluso Jefas), por tantos buenos ratos, tantas cervezas y consejos. Y ahora, aunque muchas me pidáis consejo a mí sigo aprendiendo muchísimo de vosotras y gracias por estar siempre ahí.

A mis amigos, una conversación en cualquier lugar del mundo siempre merece la pena.

Simplemente gracias.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
CONCEPTO, SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO .....	19
CLASIFICACIÓN Y ESTADÍOS DE LA ENFERMEDAD .....	22
ETIOPATOGENIA DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA .....	27
CALIDAD DE VIDA .....	30
EPIDEMIOLOGÍA.....	31
COMORBILIDADES ASOCIADAS .....	33
ABORDAJE TERAPÉUTICO .....	33
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>43</b>
MARCO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN .....	43
PROCEDIMIENTO GENERAL DE TRABAJO .....	43
<b>4.1. FASE I: FORMULACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD .....</b>	<b>43</b>
4.1.1. <i>Formulación .....</i>	43
4.1.2. <i>Reactivos .....</i>	44
4.1.3. <i>Condiciones de almacenamiento .....</i>	44
4.1.4. <i>Desarrollo y validación de un método de cuantificación de resorcina en emulsión O/W por HPLC .....</i>	44
4.1.5. <i>Estudio de degradación acelerada .....</i>	45
4.1.6. <i>Estabilidad fisicoquímica.....</i>	46
4.1.7. <i>Desarrollo y validación de un ensayo de control microbiológico para resorcina 15% emulsión O/W.....</i>	47
4.1.8. <i>Estabilidad microbiológica .....</i>	48
<b>4.2. FASE II: ESTUDIO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO .....</b>	<b>51</b>
4.2.1. <i>Diseño del estudio .....</i>	51
4.2.2. <i>Población objetivo.....</i>	51
4.2.3. <i>Criterios de inclusión .....</i>	51
4.2.4. <i>Criterios de exclusión .....</i>	51
4.2.5. <i>Tamaño muestral .....</i>	52
4.2.6. <i>Reclutamiento e intervención .....</i>	52
4.2.7. <i>Variables .....</i>	53
4.2.8. <i>Fuentes de datos .....</i>	56
4.2.9. <i>Análisis de los datos .....</i>	57
4.2.10. <i>Aspectos éticos.....</i>	57
4.2.11. <i>Confidencialidad de los datos .....</i>	57
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1. FASE I: FORMULACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD .....</b>	<b>59</b>
5.1.1 <i>Formulación.....</i>	59
5.1.2 <i>Desarrollo y validación de un método de cuantificación de resorcina en emulsión O/W por HPLC .....</i>	59
5.1.3 <i>Estudio de degradación acelerada .....</i>	62
5.1.4 <i>Desarrollo y validación de un ensayo de control microbiológico para resorcina 15% emulsión O/W.....</i>	63
5.1.5 <i>Estabilidad fisicoquímica .....</i>	63
5.1.6 <i>Estabilidad microbiológica .....</i>	68
<b>5.2. FASE II: ESTUDIO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO .....</b>	<b>69</b>
5.2.1. <i>Disposición de los participantes y características basales. ....</i>	69
5.2.2. <i>Resultados de eficacia y calidad de vida .....</i>	72
5.2.3. <i>Resultados de seguridad .....</i>	79

<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>83</b>
6.1. FORMULACIÓN .....	83
6.2. ESTUDIO DE ESTABILIDAD .....	84
ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA .....	84
ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA.....	86
6.3. FASE II: ESTUDIO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO.....	87
EFICACIA Y CALIDAD DE VIDA .....	88
SEGURIDAD Y EVENTOS ADVERSOS.....	90
6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	91
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>93</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO I: DICTAMEN ÉTICO .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO II: INFORMACIÓN AL PACIENTE .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO IV PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS.....</b>	<b>108</b>
COMUNICACIONES A CONGRESOS .....	108
ARTÍCULOS CIENTÍFICOS.....	108
CAPÍTULOS DE LIBRO .....	109
<b>ANEXO V: ABREVIATURAS.....</b>	<b>110</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Morfología de las lesiones en la hidradenitis supurativa (HS) ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 2. Distribución habitual de las lesiones inflamatorias. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 3. Diferentes estadios de gravedad en la HS acorde a la clasificación de Hurley. -- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 4. Diagrama esquematizado que representa la secuencia en la patogénesis de la HS. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 5. Diagrama de la activación de la respuesta inmunitaria e inflamación en la HS. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 6. Resumen de factores etiopaogénicos, predisponentes y exacerbantes en la HS. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 7. (A) Descripción diagrama de flujo empleado para determinar la prevalencia global de HS en USA y Europa recientemente. (B) Estudios incluidos en la revisión sistemática establecida. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 8. (A) Algoritmo propuesto por la Guía Europea S1 para el tratamiento de la HS en 2015. (B) Algoritmo propuesto por la Guía Norteamericana para el tratamiento de la HS en 2019. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 9. Resumen del diseño del ensayo de idoneidad de crecimiento microbiológico. -- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 10. Secuencia de intervenciones en los casos reclutados. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 11. (A) Cromatograma de resorcinol a 150 mcg/mL de concentración. (B) Análisis espectral 2D y (C) 3D del resorcinol, rango de 200-400 nm. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 12. Recta de calibración de la resorcina. ----- **61**
- Figura 13. Cromatogramas de la formulación de resorcinol al 15% expuesta durante 72 horas a diferentes condiciones de estrés. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 14. Coloración presentada por el preparado. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 15. Curvas de extensibilidad. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 16. Evolución en la concentración de resorcinol determinada por HPLC. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 17. Cromatogramas de la formulación de resorcinol al 15% diluida en la fase móvil hasta 150 µg/mL de concentración teórica a diferentes temporalidades. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 18. Análisis espectral 3D del resorcinol en el día 365. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 19. Disposición de los pacientes a lo largo del estudio. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 20. Análisis de la evolución temporal de la escala IHS4 durante el periodo de seguimiento. -- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 21. Figura 20. Análisis de la evolución temporal de la escala de Sartorius durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 22. Análisis de la evolución temporal del tamaño de la lesión diana durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 23. Análisis de la evolución temporal número de fístulas no drenantes y cicatrices durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 24. Análisis de la evolución temporal número de pseudoquistes reportados mediante ecografía durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 25. Análisis de la evolución temporal número de colecciones reportados mediante ecografía durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 26. Análisis de la evolución temporal número de fístulas reportadas mediante ecografía durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 27. Análisis de la evolución temporal tamaño de la lesión diana reportadas mediante ecografía durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 28. Análisis de la evolución temporal de la calidad de vida reportada por el paciente acorde a la escala DLQI durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 29. Análisis de la evolución temporal del olor de las lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 30. Análisis de la evolución temporal del dolor provocado por lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. ----- **¡Error! Marcador no definido.**

*Figura 31. Análisis de la evolución temporal de la supuración de las lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. ----- ¡Error! Marcador no definido.*

*Figura 32. Análisis univariante para la respuesta clínica por protocolo según los criterios HiSCR. ---- ¡Error! Marcador no definido.*

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Hurley.-----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 2. Sartorius score modificado por Sartorius.-----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 3. International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System. -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 4. Severidad de la enfermedad clasificada por la HS-PGA.-----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 5. Definición de respondedor según los criterios Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR). -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 6. Cuestionario validado Dermatology Life Quality Index (DLQi). -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas del resorcinol -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 8. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 9. Formulación tópica al 15% en crema Lanette.-----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 10. Exactitud y precisión a baja, media y alta concentración. -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 11. Evolución de las propiedades organolépticas del preparado, inspección visual, signo de emulsión y pH -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 12. Recuento de colonias y test de ausencia de microorganismos específicos de resorcinol 15% o/w envasado en tubos de aluminio barnizado. -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 13. Características basales de la cohorte de tratamiento con resorcinol 15%. --	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 14. Medidas basales y de a la semana 16 de variables cuantitativas principales. --	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 15. Resultados de seguridad.-----	<b>jError! Marcador no definido.</b>
Tabla 16. Resultados del perfil bioquímico y hemograma. -----	<b>jError! Marcador no definido.</b>



## RESUMEN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico (1). Suele darse predominantemente en mujeres jóvenes, con una prevalencia variable entorno al 0,4% en occidente (2).

La HS se caracteriza por la aparición recurrente de nódulos y abscesos pruriginosos, purulentos y dolorosos principalmente en zonas intertriginosas (3). El diagnóstico diferencial juega un papel fundamental para el paciente, ya que en su mayoría presentan un tiempo hasta el diagnóstico de varios años con la consecuente demora en un tratamiento dirigido (4).

La HS tiene un impacto devastador en la calidad de vida del paciente (5). Las lesiones conllevan una gran estigmatización social y afectación psicológica incluyendo trastornos por consumo de sustancias, problemas relacionales y mayores tasas de suicidio.

Los antibióticos durante periodos prolongados siguen siendo la principal alternativa de tratamiento. Esto supone un riesgo en la selección de cepas de microorganismos resistentes por el uso reiterado de antibióticos en el tratamiento de la HS (6,7).

El uso de resorcinol tópico al 15%, se plantea como una alternativa eficaz que puede reducir el uso de la antibioterapia en el control de la HS leve moderada con la correspondiente disminución de la presión antibiótica y la generación de resistencias.

### Objetivos

Ante la no disponibilidad del resorcinol 15% en Europa, el primer objetivo principal es establecer una fórmula de resorcinol tópico al 15% y determinar su estabilidad a largo plazo.

Como segundo objetivo principal, constituir un estudio de cohortes, prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad del resorcinol tópico al 15% cada 12 horas durante 16 semanas en la hidradenitis leve-moderada.

## **Métodos**

En el desarrollo de la formulación se realizaron estudios de estabilidad fisicoquímica y microbiológica hasta los 12 meses a temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) en diferentes condiciones de envasado (aluminio barnizado, plástico y plástico topacio). Se desarrolló un método mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para establecer la evolución de la estabilidad química de la formulación de resorcinol. Se inspeccionaron las propiedades físicas del preparado determinando parámetros como el olor, el color, el pH, la fase de emulsión y el índice de extensibilidad. Se validó un ensayo de crecimiento microbiológico según la Farmacopea Europea (Ph.Eur) para el estudio de la estabilidad microbiológica.

En el estudio de eficacia y seguridad, el criterio de valoración primario de la eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta clínica en la semana 16, evaluada por intención de tratar. Las respuestas se midieron según el índice de respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR). La evolución del tamaño de la lesión diana se midió clínicamente y por ecografía. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario del Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) y escalas numéricas analógicas (NRS) de dolor, olor y supuración. La seguridad se midió mediante el registro de los acontecimientos adversos notificados durante el período de seguimiento. Se realizó un análisis univariante para objetivar potenciales subgrupos con distinta tasa de respuesta al tratamiento.

## **Resultados**

### **Formulación**

Tras 365 días, la inspección visual sólo se mantuvo en los preparados envasados en tubos de aluminio. El pH no varió más de 0,3 unidades en todas las condiciones. El índice de extensibilidad disminuyó en las preparaciones envasadas en envases de plástico y de plástico ámbar. El análisis por HPLC realizado durante 1 año no mostró una degradación superior al 7% del resorcinol en el preparado en envases de plástico y aluminio. Los ensayos de estabilidad microbiológica durante el año de estudio fueron favorables en los envases de aluminio tanto abiertos como cerrados.

### Eficacia y seguridad

Se incluyeron 32 pacientes (edad media, 40,1 años [IC 95%, 35,7-44,4]; mujeres, 20 [62,5%]; Hurley I, 17 [53,1%]). Según el análisis por intención de tratar, el 68,8% (n = 22) de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica. En el 56,3% de los pacientes (n = 18) se observó una reducción  $\geq 50\%$  del tamaño de la lesión principal. Un 65,6% (n = 21) de los pacientes tuvo una reducción (mejora) de  $\geq 50\%$  en su puntuación DLQI inicial. El 50% de los pacientes que completaron el período de seguimiento experimentaron acontecimientos adversos, todos ellos locales, leves y transitorios, que no llevaron a la interrupción del resorcinol.

### Conclusiones

Sólo la formulación envasada en tubos de aluminio mostró estabilidad fisicoquímica y microbiológica del resorcinol durante 12 meses a temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Esto se observó tanto en envases cerrados como abiertos que simularon un uso diario.

El resorcinol tópico al 15% demostró ser eficaz para la hidradenitis supurativa de leve a moderada y tener un impacto positivo en la calidad de vida con un perfil de seguridad aceptable y manejable en la práctica clínica diaria.



# 1. INTRODUCCIÓN

## Concepto, sintomatología y diagnóstico

Históricamente conocida como enfermedad de Verneuil o acné inversa, la hidradenitis supurativa (HS) o hidrosadenitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, más concretamente del folículo pilosebáceo en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico (1).

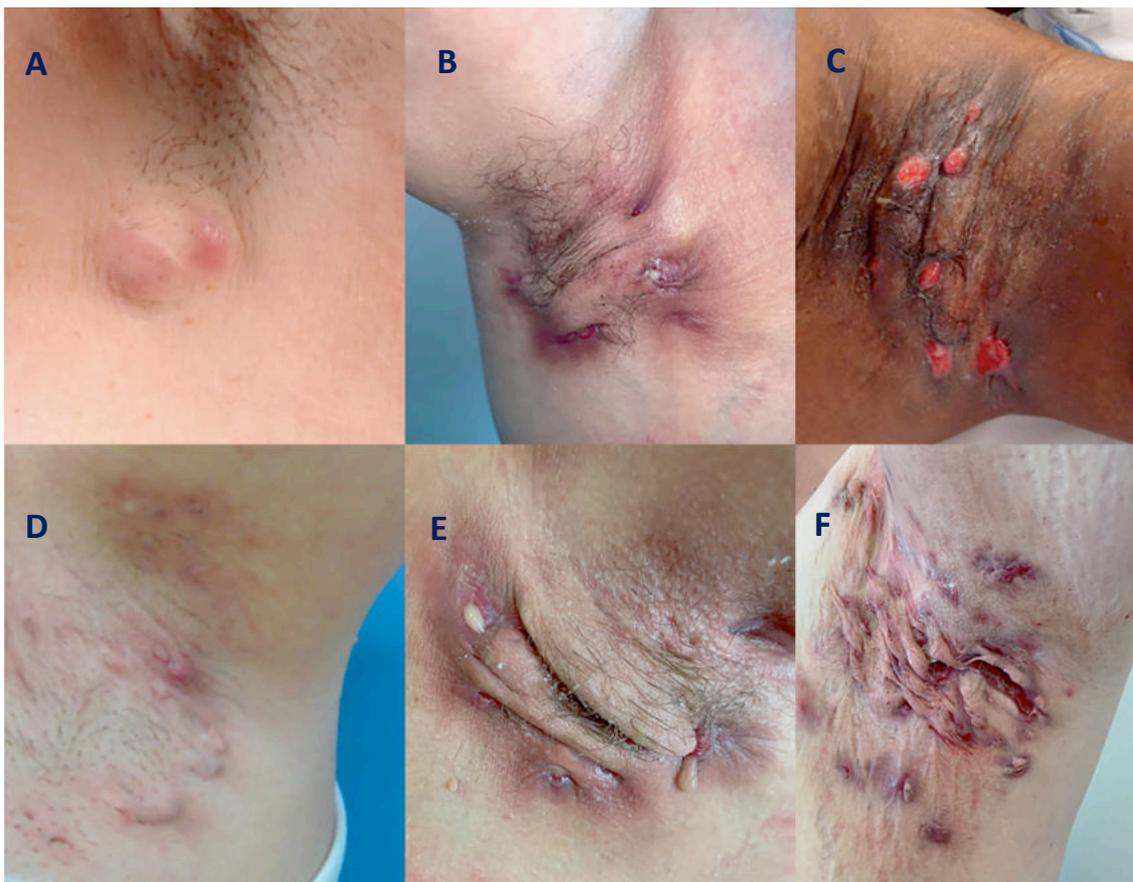
Las manifestaciones de la HS son heterogéneas, destacando entre ellas la aparición de nódulos o abscesos dolorosos y pruriginosos con supuración maloliente sin olvidar de igual forma el desarrollo de úlceras, comedones, fístulas, tractos sinusoidales, pústulas y pápulas (8–10). La morfología de estas lesiones se puede observar con detalle en la Figura 1.

Por lo general, las manifestaciones iniciales de la HS son en forma nódulos y abscesos inflamados de entre uno y dos centímetros de diámetro, comúnmente de irrupción solitaria, doloroso y profundo. El desarrollo de múltiples nódulos y abscesos inflamatorios en un área concreta predispone al individuo a desarrollar tractos sinusoidales y fístulas intercomunicadas, lesiones típicas de la HS que pueden llegar a persistir durante meses o años. Los nódulos y abscesos subcutáneos pueden abrirse, sangrar y producir una secreción experimentando el paciente una supuración teñida de sangre y muy maloliente. Este proceso puede cursar por brotes, alternando fases de actividad clínica y fases de latencia, o bien progresar a un estado inflamatorio crónico junto a una contractura de la dermis y a la fibrosis de la zona afectada, generando cicatrices muy características “en cuerda, puente o panal de abeja” (11). Además de los nódulos, abscesos debemos destacar como lesiones habituales la formación de tractos o túneles sinuosos supurativos y comedones múltiples. La morfología de estas lesiones se puede observar con detalle en la Figura 1. En ocasiones, a estas lesiones puede asociarse una hiperpigmentación de la zona que suele afectar con mayor frecuencia e intensidad a aquellos pacientes de piel más oscura(5).

La HS es una enfermedad recurrente que se manifiesta en forma de brotes de frecuencia variable. Esta recurrencia es altamente diversa, pero habitualmente la frecuencia con la que los pacientes sufren brotes de nuevas lesiones oscila entre quince y treinta días aproximadamente con una media de dos nódulos o abscesos al mes (9,12). Esta recurrencia en el caso de las mujeres, suelen referirla asociada a sus propios ciclos menstruales.

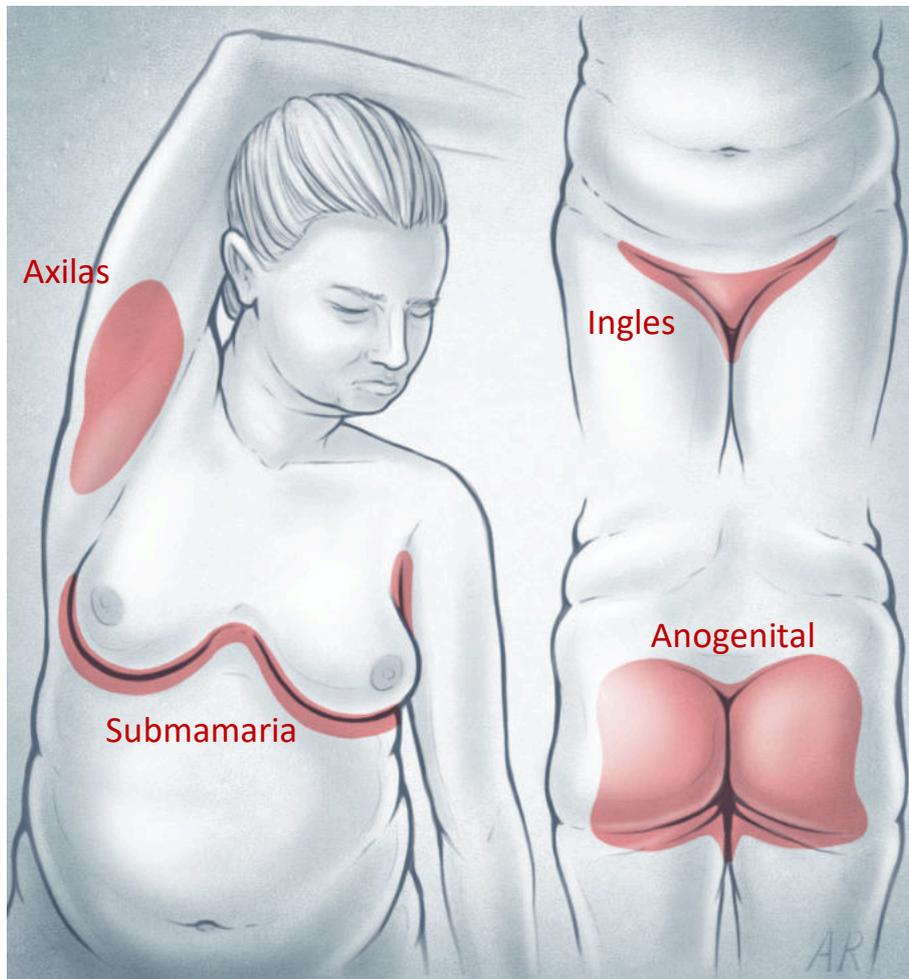
Durante los brotes, las lesiones suelen reaparecer en la misma localización que lesiones anteriores, aunque pueden desarrollarse nuevas zonas afectadas. El prurito intenso localizado suele ser otro de los síntomas frecuentes en las zonas de las lesiones junto al dolor y la supuración maloliente. La localización de las lesiones se concentra habitualmente en zonas intertriginosas portadoras de glándulas apocrinas, como axilas, ingles, zona anogenital y submamaria (13) (Figura 2).

La progresión de las lesiones se asocia a un aumento del dolor y de supuración la cual genera una notable disminución de la calidad de vida (14,15).



**Figura 1. Morfología de las lesiones en la hidradenitis supurativa (HS).** (a) Nódulo inflamado individual, presentación habitual de las lesiones iniciales; (b) Nódulos y abscesos interconectados, desarrollo de tractos sinusoidales. Habitualmente cursan con prurito intenso; (c) Úlceras y erosiones

en la epidermis; (d) Comedones múltiples resultado de la oclusión folicular (e, f) Cicatrices y tractos fistulosos, son lesiones características en la HS prolongada y de larga duración. Imagen tomada de x Sabat R et al, 2020 (12).



**Figura 2. Distribución habitual de las lesiones inflamatorias.** Las lesiones de hidradenitis supurativa habitualmente se distribuyen principalmente en las zonas intertriginosas. Imagen tomada de (4).

Debido a la ausencia de pruebas patognomónicas específicas, el diagnóstico de la HS se realiza predominantemente mediante juicio clínico a través de una anamnesis dirigida y exploración física de las lesiones. Los tres pilares empleados en el diagnóstico de la HS son la presencia de lesiones típicas, su localización y la cronicidad. Estos tres criterios son los que han demostrado hasta el momento una alta fiabilidad diagnóstica (10,16). Los síntomas predominantes son el dolor, el prurito y la secreción maloliente (11).

Las lesiones que suelen presentarse en el momento diagnóstico son principalmente nódulos y abscesos, aunque podemos encontrar cualquiera de las anteriormente descritas (Figura 1) y generalmente se concentran en las zonas intertriginosas del cuerpo (Figura 2). Podemos encontrar lesiones fuera de las zonas intertriginosas, como en el cuero cabelludo, pero con una muy baja frecuencia. En el ámbito de la cronicidad, se define un mínimo de dos recurrencias en un periodo de 6 meses.

Otros factores útiles en el momento diagnóstico son los antecedentes familiares de HS, especialmente familiares de primer grado; antecedentes de otras enfermedades de oclusión folicular, como quistes pilosebáceos; presencia de lesiones forunculoides en zonas propensas a la fricción, como la cintura o la cara interna de los muslos en ausencia de microbios patógenos que expliquen una infección primaria (5,10,11,13).

Actualmente se estima un retraso medio en el diagnóstico de la HS desde la aparición de las primeras lesiones es de 7,2 años (intervalo de 5-9 años)(17). En ocasiones esto ocurre ya que lesiones leves-moderadas recurrentes en el tiempo son tratadas como infecciones aisladas sin llegar a realizar un correcto diagnóstico diferencial. Indudablemente el médico de Atención Primaria desempeña un papel fundamental en el diagnóstico precoz y en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa por ellos, estudios como el de FJ Farcía Martínez et al. (11) son tan importantes para permitir la visibilidad de la patología en la Atención Primaria. El retraso en el diagnóstico de la HS puede dilatar en el tiempo el sufrimiento de los pacientes, impedir la adecuada recopilación de datos epidemiológicos y contribuir a que los resultados clínicos, una vez instaurado el tratamiento, no sean óptimos.

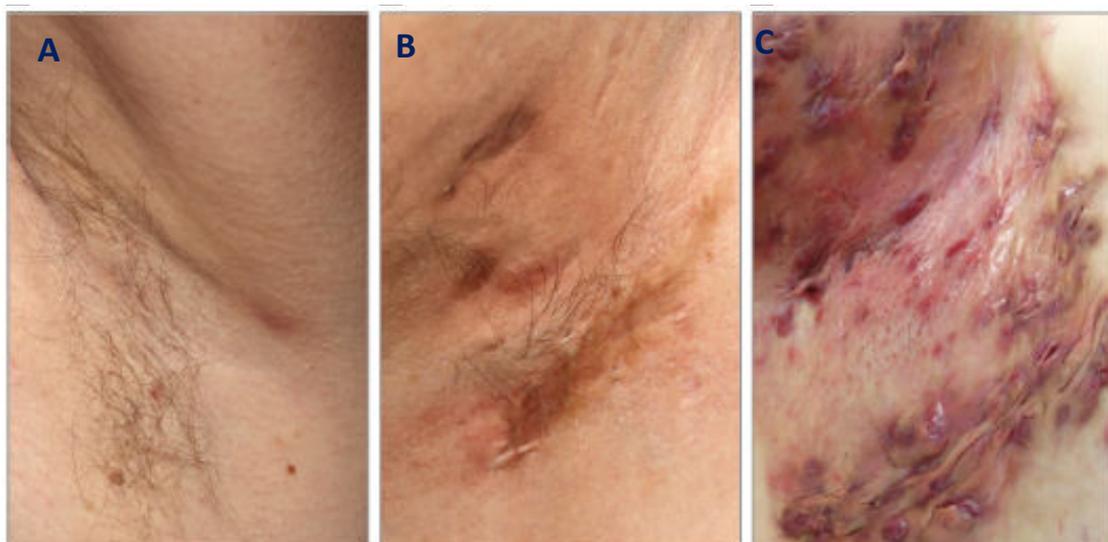
Siempre hay que tener en cuenta el diagnóstico diferencial con otras patologías como la enfermedad de Crohn cutánea, a menudo concurrente con la Crohn gastrointestinal donde aparecen úlceras en forma de cuchillo y sin comedones, y del acné. Este último, a diferencia de la HS que afecta predominantemente a las zonas intertriginosas, aparece principalmente en la cara y el tronco superior. Otras patologías a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son: la infección estafilocócica (las lesiones se extienden de forma aleatoria y son más pustulosas), abscesos simples (generalmente en forma de lesiones únicas), algunas neoplasias, primarias o secundarias, linfogranuloma venéreo, la tuberculosis cutánea de tipo escrofuloderma y la actinomicosis cutánea (muy raro, se presenta con enfermedad del tracto sinusal)(10).

## Clasificación y estadíos de la enfermedad

Existe un importante reto para clasificar la morfología de la HS. La HS presenta una variabilidad fenotípica elevada dada la diversidad de factores que influyen en la etiopatogenia de la enfermedad, factores que de facto siguen sin conocerse del todo (18).

Un estudio reciente propone la distinción entre dos fenotipos, un fenotipo folicular y otro inflamatorio siendo este último el de mayor riesgo de gravedad (19). Este modelo, sustituye al anteriormente propuesto por Canoui-Poitrine et al.(20) donde se proponían tres fenotipos, axilo-mamario, folicular y glúteo, pero que nunca llegaron a reflejar una buena correlación para el pronóstico de la patología.

La clasificación de Hurley se ha empleado tradicionalmente para clasificar la HS en base a la gravedad. Fue propuesta por Hurley en 1989 y hoy sigue empleándose en gran medida por su rapidez y sencillez(9). La clasificación de Hurley consta de tres niveles o categorías; de menor (I) a mayor gravedad (III). El estadio I, está definido como lesiones inflamatorias transitorias sin componente cicatriciales; el estadio II, como lesiones únicas o múltiples separadas por piel sana. Estas lesiones están formadas principalmente abscesos recurrentes en ocasiones asociados a tractos fistulosos y cicatrices. Por último, el estadio III se define como múltiples lesiones sin separación, con una alta carga inflamatoria y una alta densidad de tractos fistulosos y cicatrices. (Figura 3).



**Figura 3. Diferentes estadios de gravedad en la HS acorde a la clasificación de Hurley.** (A) Hurley I, lesión axilar inflamada sin cicatrices ni fibrosis; (B) Hurley II, lesión axilar con nódulos inflamados con componente fibrosado y cicatrices, pero aislados por piel sana; (C) Hurley III, lesión axilar con

diferentes abscesos y nódulos inflamados coalescentes con presencia de tractos fistulosos y cicatrices. Imagen tomada de Saunte DML et al, 2019 (4).

La clasificación de Hurley (Tabla 1) presenta limitaciones como ya que no tiene en cuenta el número de zonas anatómicas afectadas por la HS, ni el número de lesiones de cada área afecta. Esto hace que la clasificación de Hurley sea principalmente de carácter estática y no sea de utilidad para seguir la evolución de la HS y su respuesta a tratamientos. Han surgido un gran número sistemas de clasificación que si solventan las limitaciones de la clasificación de Hurley y permiten el seguimiento dinámico de la evolución y respuesta a los tratamientos. Entre estas escalas destaca la de Sartorius-modificada (Tabla 2)(21) y la International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)(Tabla 3)(22). Otras escalas de carácter categórico muy utilizadas son la Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (HS-PGA)(Tabla 4)(9) y la Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)(Tabla 5)(23). Esta última es la actualmente más empleada en ensayos clínicos para evaluar la respuesta al tratamiento. Permite cuantificar la gravedad de la enfermedad y establecer un objetivo terapéutico.

Estadio	Descripción
Hurley I	Formación de abscesos, simples o múltiples, sin presencia de fístulas ni cicatrices.
Hurley II	Formación de abscesos con fístulas y cicatrices, ampliamente separadas entre sí.
Hurley III	Formación de abscesos, fístulas y cicatrices confluentes distribuidas de forma difusa.

**Tabla 1. Clasificación de Hurley.**

		Puntos/Parámetro
Regiones anatómicas afectadas		3
Lesiones	Abscesos/Nódulos	1
	Fístulas	6
Distancia mayor entre dos lesiones relevantes en cada región. *		1

¿Están todas las lesiones separadas por piel sana (en cada región)? Sí = 0 puntos; No (Hurley III) = 9 puntos.	1
--	---

**Tabla 2: Sartorius score modificado por Sartorius.** \*Si solo existe una lesión, se utiliza el tamaño de dicha lesión de la siguiente forma: <5cm = 1 punto; 5-10cm = 3 puntos; >10cm = 9 puntos.

	Puntos/Parámetro
Número de nódulos	1
Número de abscesos	2
Número de fístulas drenantes	4

**Tabla 3. International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System.** HS leve <4, HS moderada 4-10 y grave >10.

Estadio	Descripción
0 = Limpio	0 ABS, 0 FD, 0 NI, 0 NNI
1 = Leve	0 ABS, 0 FD, 1-4 NI ó 1 ABS/FD, 0 NI
2 = Moderado	0 ABS, 0 FD, >4 NI ó 1 ABS/FD, >1 NI ó 2-5 ABS/FD, <10 NI
3 = Severo	2-5 ABS/FD, >10 NI

**Tabla 4. Severidad de la enfermedad clasificada por la HS-PGA.** ABS: abscesos; FD: fístulas drenantes; NI: nódulos inflamados; NNI: nódulos no inflamados.

Descripción
≥50% de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN)
No aumento del número de abscesos
No aumento del número de fístulas drenantes

**Tabla 5. Definición de respondedor según los criterios Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR).**

Para la correcta valoración de la situación clínica se recomienda completar estas escalas con la determinación la calidad de vida del paciente mediante cuestionarios validados como el

Dermatology life quality index (DLQI) (Tabla 6) y el dolor reportado por el paciente mediante escalas visuales analógicas (EVA) o escalas numéricas analógicas (NRS). Estos dos parámetros son de especial importancia para enfocar la práctica clínica a las necesidades del paciente.

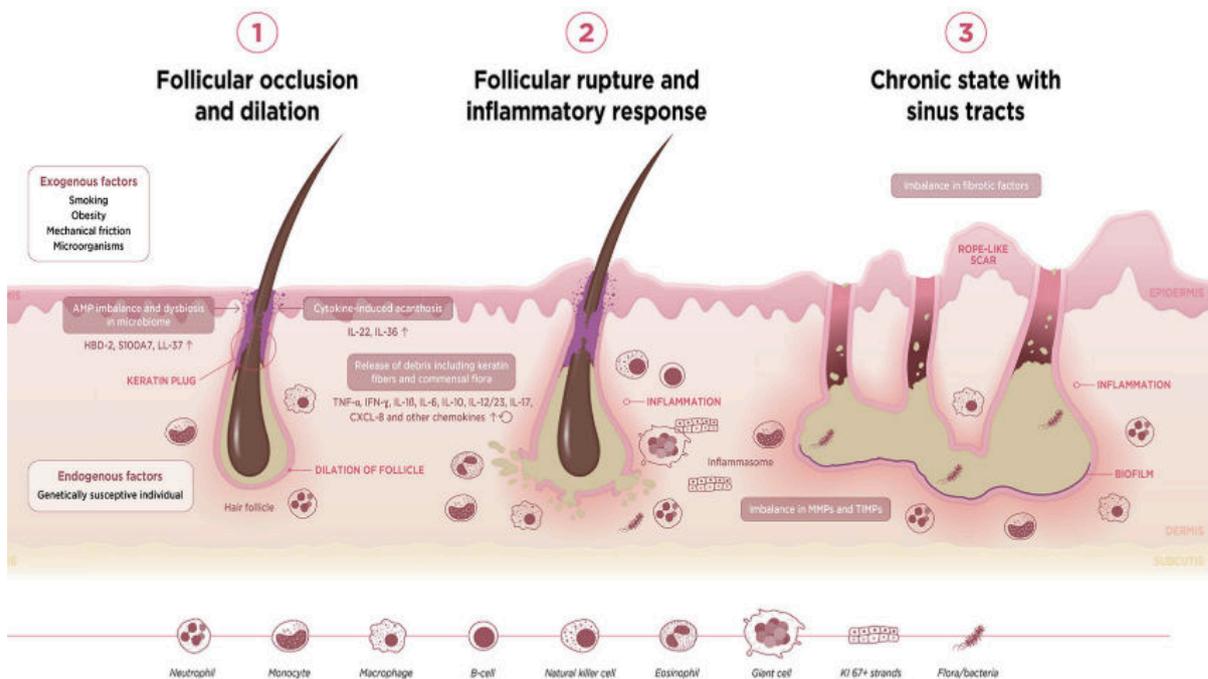
<b>1. Durante la última semana, ¿cuánta picazón, molestia, dolor o sensación punzante ha sentido en la piel?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto
<b>2. Durante la última semana, ¿qué tan avergonzado o cohibido se ha sentido debido a su problema de la piel?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto
<b>3. Durante la última semana, ¿cuánto ha interferido su problema de la piel con ir de compras o cuidar la casa o el jardín?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>4. Durante la última semana, ¿cuánta influencia ha tenido su problema de la piel en la ropa que utiliza?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>5. Durante la última semana, ¿cuánto ha afectado su problema de la piel a sus actividades sociales o recreativas?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>6. Durante la última semana, ¿cuánto le ha dificultado su problema de la piel el practicar deportes</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>7. Durante la última semana, ¿su problema de la piel le ha impedido trabajar o estudiar?</b>
1 = Sí; 2 = No
Si la respuesta es “No”, durante la última semana, ¿en qué medida su piel ha sido un problema en el trabajo o los estudios?
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto
<b>8. Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha generado dificultades con su pareja o con cualquiera de sus amigos cercanos o familiares?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>9. Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha ocasionado dificultades sexuales?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente
<b>10. Durante la última semana, ¿en qué medida su tratamiento para la piel le ha resultado un problema, por ejemplo, desordenando su casa o quitándole tiempo?</b>
3= Muchísimo; 2= Mucho; 1 = Un poco; 0 = Nada en absoluto/No es pertinente

**Tabla 6. Cuestionario validado Dermatology Life Quality Index (DLQI).**

## Etiopatogenia de la hidradenitis supurativa

En la patogénesis de la enfermedad, se han descrito tres procesos clave a nivel histológico: la hiperqueratosis y oclusión folicular, la ruptura del folículo piloso y posterior respuesta inflamatoria (nódulos y abscesos) y finalmente la inflamación crónica y formación de tractos sinuosos, fibrosis y cicatrices.

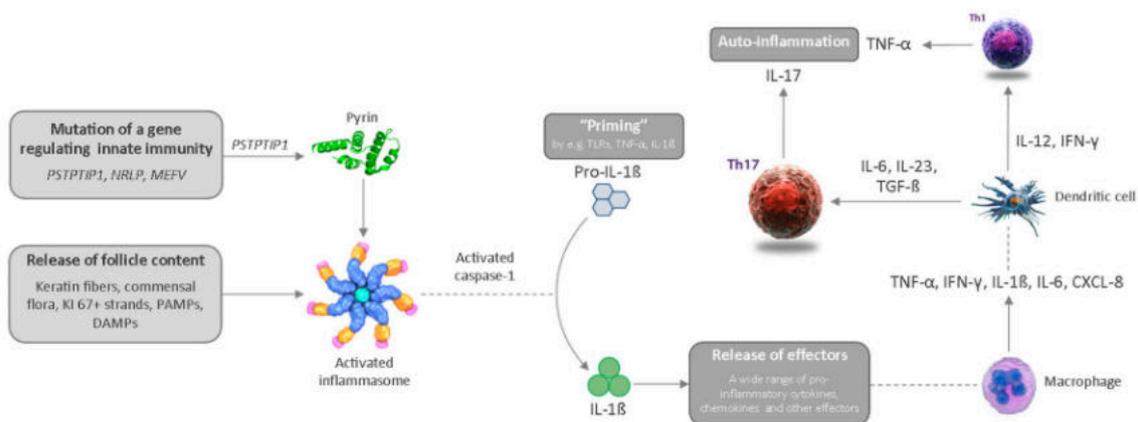
Histológicamente, la hiperqueratosis folicular, hiperplasia epitelial y perifoliculitis concluye en la oclusión del folículo y dilatación de este con la consecuente ruptura y pérdida de las glándulas pilosebáceas (Figura 4). El examen inmunohistoquímico del infiltrado inflamatorio perifolicular se caracteriza por la presencia de neutrófilos, infiltrado linfocitario y macrófagos(24) así como de mastocitos en la dermis de lesiones iniciales y piel perilesional (25). Esta mastocitosis parece ser la principal causa del prurito intenso reportado por los pacientes de forma habitual.



**Figura 4. Diagrama esquematizado que representa la secuencia en la patogénesis de la HS.** Imagen tomada de Vossen ARJV et al, 2018 (26).

La etiología de la hidradenitis supurativa continúa siendo estudiada hoy en día. En los últimos años, los artículos de mayor impacto plantean tres pilares explicativos de la enfermedad. El primero de ellos consiste en una predisposición genética del individuo. Se estima que un 40% de los pacientes tienen parientes de primer grado con HS. En concreto, se ha encontrado relación con diversas mutaciones que involucran a la gamma-secretasa, como la mutación NCSTN, PSEN1 y PSENEN(24), y mutaciones en la Protein-Serine-threonine-phosphate—interacting protein 1 inhibition (PSTPIP1) de los linfocitos T reguladores (Th1, Th17)(27,28). Estas mutaciones no solo han sido descritas en la HS, también son comunes en otras enfermedades de carácter autoinflamatorias. El segundo pilar se encuentra con una regulación al alza de las citoquinas proinflamatorias. Entre estos marcadores destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), la interleucina (IL)-1 beta, IL-6, IL-8, y IL-12, IL-17 y el complejo CXCL-8 (ligando de quimiocina-8) (26). La descripción de estas vías proinflamatorias ha supuesto la posibilidad de desarrollo de nuevas terapias basadas en su bloqueo mediante anticuerpos monoclonales.

A menudo esta regulación al alza de citoquinas diverge a través de varias vías. A medida que la HS progresa, aparecen en el tejido mayores niveles de interleucina (IL)-1, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-17, S100A8, S100A9, caspasa-1 e IL-10, acompañados de una afluencia de neutrófilos, macrófagos y mastocitos(4,26). De forma habitual, esta sobreexpresión se une a factores genéticos como los anteriormente descritos tal y como se resume en la Figura 5 repuesta por Allard RJ(26).



**Figura 5. Diagrama de la activación de la respuesta inmunitaria e inflamación en la HS.** CXCL, ligando de quimiocina; IL, interleucina; IFN, interferón; PAMP, patrón molecular asociado al patógeno; Th, linfocito T helper; TLR, Toll-like receptor; TNF, factor de necrosis tumoral. Imagen tomada de (26).

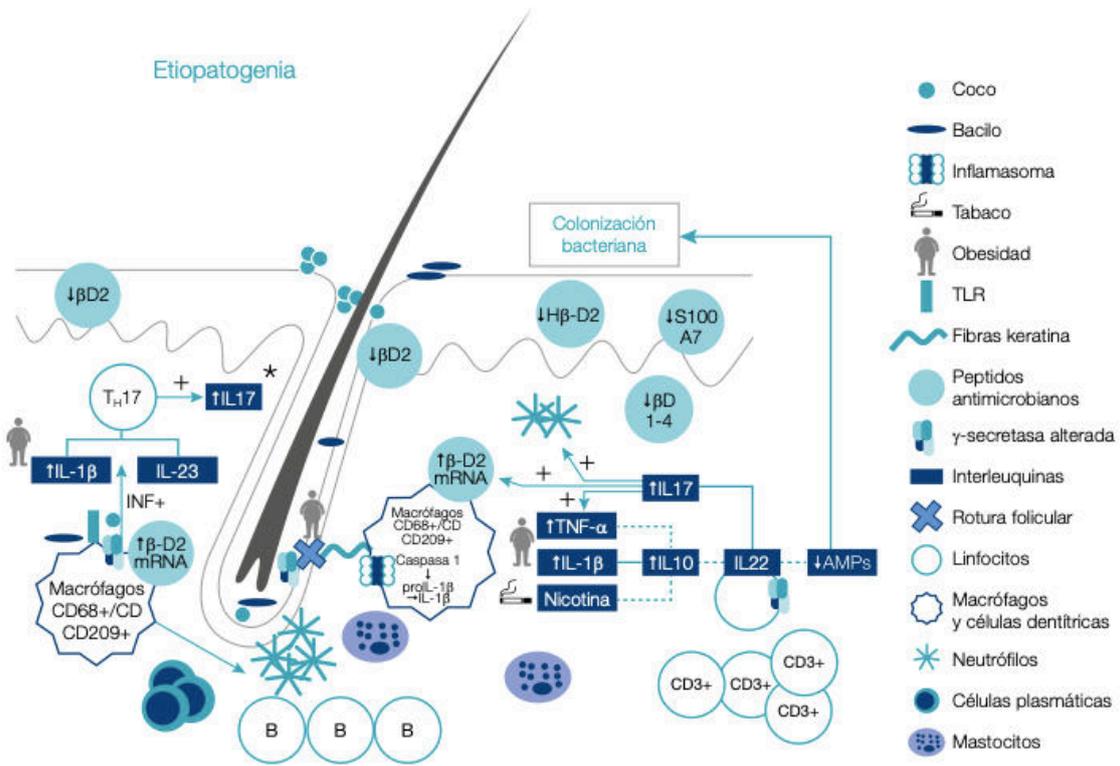
El último de los pilares se basa en una alteración del microbioma, relacionado a su vez con la oclusión folicular y las alteraciones anatómicas resultantes de la oclusión como la formación de tractos fistulosos. Esta disregulación microbiológica observada en las zonas lesionales ocurre en un segundo plano, pero resulta fundamental, ya que un sobrecrecimiento bacteriano actúa como factor proinflamatorio en las lesiones estimulando aún más el agregado linfocitario en los folículos.

Como factores etiopatogénicos exacerbantes y en ocasiones desencadenantes destacan fundamentalmente el hábito tabáquico y la obesidad. Se estima que tres de cada cuatro casos de HS se dan en pacientes fumadores o exfumadores. Este hábito tabáquico no solo incide como desencadenante, también influye negativamente en su evolución debido a la acción inductora de la IL-10 por parte de la nicotina y alteraciones de la  $\alpha$ -secretasa (29–31). La asociación de la HS con el sobrepeso y la obesidad (IMC >25) se ha descrito frecuentemente descrito en series abiertas de casos(10,32) siendo la obesidad la comorbilidad asociada más frecuente(24). Este sobrepeso y obesidad no solo influyen debido al estado inflamatorio crónico que conlleva, también está asociado a empeoramiento por la fricción entre pliegues y estrés mecánico de las zonas intertriginosas.

Entre otros factores predisponentes además del tabaco y la obesidad encontramos la ropa ajustada, las fuerzas de cizallamiento y fricción estimulan la aparición de lesiones por la rotura de los folículos; el sexo femenino, en el cual se observa un predominio de casos en ocasiones con cierta asociación de los brotes a estadios premenstruales con un inicio después de la menarquia o en la adolescencia. La mejoría experimentada por algunas pacientes durante el embarazo o tras la menopausia, sustentaban la hipótesis del hiperandrogenismo. Sin embargo, el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales no ha alcanzado las tasas de respuesta terapéutica esperada, y los estudios analíticos hormonales en las pacientes afectas no refrendan estas hipótesis.

Por último, hay que mencionar que los desodorantes fuertes o la depilación mecánica pueden actuar como exacerbantes de la enfermedad. Por esto, se recomienda a los pacientes de HS que sustituyan la depilación mecánica por la depilación láser.

En la Figura 6, puede observarse un esquema resumen del proceso etiopatogénico general de la HS junto a la implicación de los principales factores predisponentes y exacerbantes.



**Figura 6. Resumen de factores etiopatogénicos, predisponentes y exacerbantes en la HS.** Imagen tomada de Martorell A et al, 2015 (9).

### Calidad de vida

Las lesiones de HS, especialmente las no controladas, son muy pruriginosas, dolorosas y muy frecuentemente pueden ser malolientes y tener una secreción purulenta(10). Esta situación clínica da lugar a una discapacidad considerable interfiriendo en las actividades básicas de la vida diaria y a un estigma social(33).

El dolor en concreto es un síntoma crónico de la HS. Estudios demuestran que sigue dicho dolor continúa siendo recurrente en pacientes con HS, en especial en aquellos con escasa respuesta o infratratados (34–36). Tiene un origen tanto nociceptivo como neuropático. El dolor

presenta una correlación con la gravedad de la HS, en influye directamente en la ansiedad y la depresión asociada (35). El dolor y el prurito pueden afectar a la calidad y la duración del sueño, generando en el paciente la disfunción diurna, lo cual no es desdeñable ya que la mayoría de los pacientes se encuentran en edad activa(37).

La fricción, el calor y el estrés psicológico son desencadenantes comunes del dolor. Muchos pacientes reportan una sensación de alivio junto a la supuración de las lesiones.

Dado que las lesiones tienden a localizarse en zonas de pliegues como las ingles, la HS influye negativamente en la vida sexual del paciente(15). Estos pacientes pueden sufrir depresión y ansiedad(38). Esta ansiedad y depresión asociada puede propiciar una disminución de la calidad de vida aún más pronunciada.

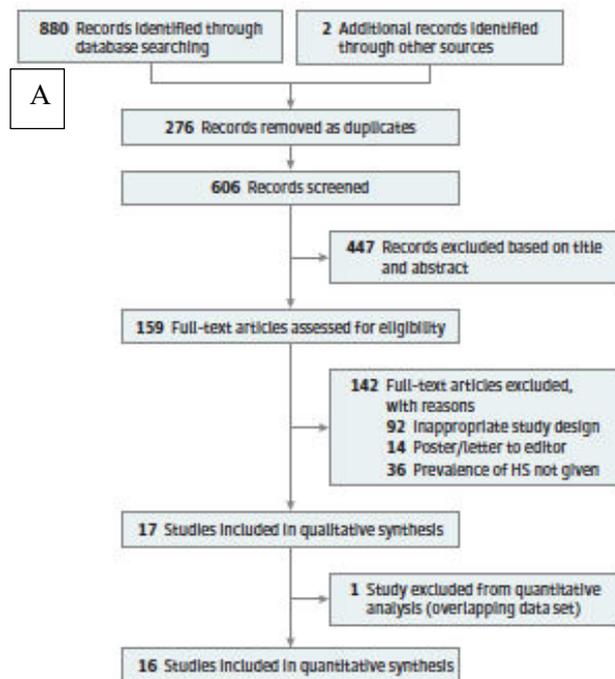
## Epidemiología

La mayor parte de los estudios descriptivos publicados sobre la epidemiología de la HS se han realizado en población europea o norteamericana. Hasta la fecha, no hay publicados estudios epidemiológicos en población española.

En entre las publicaciones norteamericanas y europeas existe una amplia discrepancia en la prevalencia reportada. Dependiendo las regiones estudiadas y de la metodología empleada, la prevalencia de la HS se ha notificado en el rango de 0,033-4,1%(5). Estas discrepancias diferentes autores las justifican en base a la gran demora diagnóstica que presenta la patología, las diferentes metodologías para calcular la prevalencia y la mala calidad de los registros de pacientes(39). Estas variaciones también se observan no solo entre continentes, sino entre diferentes regiones de estos. Concretamente en Europa, la variación de la prevalencia oscila entre un 0,3% según estudios en Alemania y un 4,1% en Dinamarca. La prevalencia del 4,1% provino de una cohorte de enfermedades de transmisión sexual en Dinamarca y es, por tanto, un valor atípico(40).

Un reciente estudio de revisión sistemática concluye una prevalencia del 0,4% (IC95 0,26-0,63%) en población general de EE.UU. y Europa(2). En la Figura 7 se detalla la metodología empleada en dicha revisión y los principales estudios incluidos en la misma.

Entre los subgrupos poblacionales estudiados, pacientes caucásicos, las mujeres presentaban HS en una proporción de 3:1 respecto a los hombres. Este dato concuerda con la mayor predisposición observada en mujeres, pero no se encontró la misma asociación en individuos con ascendencia asiática ni africana(2,5).



**Figura 7. (A) Descripción diagrama de flujo empleado para determinar la prevalencia global de HS en USA y Europa recientemente. (B) Estudios incluidos en la revisión sistemática establecida. Diagrama y tablas tomadas de Jfri A et al 2021 (2).**

**B**

Country	Setting	Events	Sample size	Prevalence, %	Diagnostic method	Age group or mean age, y	Study period	Population characteristics
Denmark	Clinical sample	5	195	2.56	P	12.5	2007-2015	Children with overweight and obesity and adolescents presenting at obesity clinic
Australia	Clinical sample	88	11 433	0.77	P + Q	39.4	2015-2015	All adult (≥18 y) Australian residents participating in the Single Source establishment survey run by Roy Morgan Research Ltd
US	Population	178	139 280	0.13	P	45.2	1968-2008	All individuals at Olmstead County, Minnesota, registered in Rochester Epidemiology Project, mainly white ethnicity
Ireland	Clinical sample	221	15 547	1.42	P	37	2015-2015	All consenting adults presenting at 4 hospitals in Ireland
US	Population	47 620	45 855 960	0.10	P	All age groups	1999-2016	Population-based sample of more than 48 million unique patients across all US census regions
US	Population	1240	4 578 790	0.03	P	0-17	2014-2017	Children and adolescents registered in population database encompassing 27 participating integrated health care organizations in the US
US	Population	46 860	16 813 290	0.28	P	Adults	2011-2016	Adult patients registered in population database encompassing 27 participating integrated health care organizations in the US
UK	Population	33 499	4 364 308	0.77	P	NR	1994-2013	Patients presenting at primary care practices registered in UK Clinical Practice Research Datalink
Denmark	Population	6	585	1.03	Q	40.7	1992-1995	Men and women 15 to 69 y of age living in this area
Denmark	Clinical sample	20	507	3.94	P	27.15	1992-1995	Hospital sample were those came for screening of STDs
Sweden	Population	13 538	9 747 355	0.14	P	44.2	2001-2014	Individuals registered in National Patient Register and living in Sweden as of December 2014
Germany	Population	791	2 319 584	0.03	P	NR	2010-2015	Adults registered at German statutory health insurance companies
Germany	Population	57	20 112	0.28	P	43.6	2014-2017	Employees in German companies
France	Population	67	6887	0.97	Q	39	2005	Individuals aged 15 y or older, representative of French population
France	Population	29	20 012	0.14	Q	All age groups	2016	French general population aged more than 15 y
Denmark	Population	500	27 765	1.80	Q	36.57	1995-2015	Individuals registered as blood donors in nationwide Danish blood donor registry
Denmark	Population	344	16 404	2.10	P	49	2010-2013	Population in Naestved Municipality registered in Danish General Suburban Population Study

## Comorbilidades asociadas

Las características inflamatorias crónicas de la hidradenitis supurativa la hacen muy susceptible de presentarse junto a otras patologías autoinmunes. Cada vez más estudios muestran asociaciones estadísticas entre la HS y determinadas comorbilidades a raíz de estudios observacionales(10). Además del hábito tabáquico, tanto las guías norteamericanas(41) recomiendan el cribado rutinario de comorbilidades en pacientes con HS.

Entre las patologías de mayor asociación a la HS encontramos la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artropatías inflamatorias, el síndrome metabólico, la depresión/ansiedad y el carcinoma de piel de células escamosas (41).

## Abordaje terapéutico

El tratamiento de la HS presenta una aproximación compleja. El correcto manejo de la patología requiere un abordaje multidisciplinar, a ser posible individualizado a la situación clínica del paciente.

La elección de la mejor alternativa es compleja debido al el carácter multifactorial de la propia patología y al escaso nivel de evidencia de muchas de las distintas alternativas.

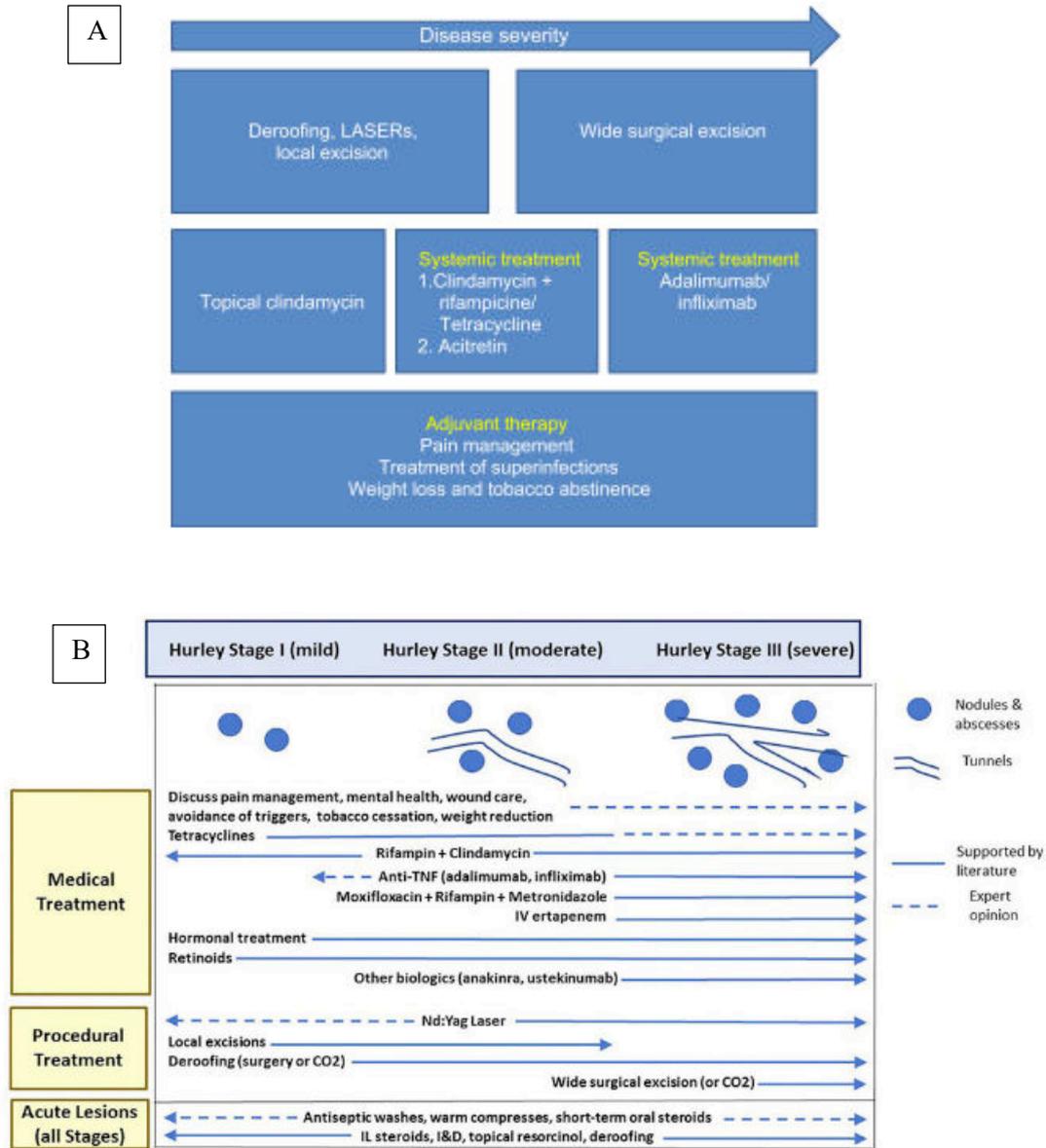
Existen diversas alternativas según nos encontremos ante una HS leve-moderada, donde predominan los tratamientos tópicos y algunos sistémicos, y moderada-grave donde son principalmente sistémicos.

### Medidas generales

Existe varias intervenciones sobre hábitos de vida que permiten reducir el número o la severidad de los brotes. Estas incluyen desde la reducción de factores predisponentes y agravantes como el tabaco, el sobrepeso, sustituir la depilación mecánica de las zonas afectadas por depilación láser y no emplear ropa ajustada.

En el año 2015, fueron publicadas las Guías Europeas S1 para el Tratamiento de la HS(10), en esta guía, que incluyen el algoritmo terapéutico a seguir con cada paciente, en función de la gravedad. En esta guía se recogieron tanto los principales tratamientos empleados en la patología tanto como su grado de evidencia. Posteriormente, en el año 2019, se publicaran las Guías Norte Americanas para la estandarización del tratamiento de la HS en Estados Unidos

y Canadá(41). En ambas guías, se recoge el empleo de resorcinol 15% tópico para el manejo de estadios leves-moderados. El resorcinol no se incluyó dentro del algoritmo terapéutico recomendado por la guía europea en 2015 pero sí fue incluido por la Guía norteamericana en 2019. En la Figura 8 se recogen los algoritmos terapéuticos propuestos por ambas guías.



**Figura 8. (A) Algoritmo propuesto por la Guía Europea S1 para el tratamiento de la HS en 2015. (B) Algoritmo propuesto por la Guía Norteamericana para el tratamiento de la HS en 2019. I&D, incisión y drenaje; IL, intralesional; IV, intravenoso; Nd: YAG, láser neodmium-doped yttrium-aluminum-garnet; TNF, factor de necrosis tumoral.**

### Tratamiento quirúrgico

A pesar de estar considerada la cirugía en la práctica clínica habitual como el gold estándar de la patología, hasta la fecha no existen ensayos publicados que evalúen su eficacia (42). Consensos de expertos se indican que la cirugía está indicada en nódulos y fístulas de carácter aislado y en casos graves que no responden a tratamientos médicos(43,44). En estas situaciones, se han reportado una diferencia significativa entre casos leves, donde la cirugía obtiene parece ser resolutoria y en las formas moderadas y severas donde la mayor carga inflamatoria se correlaciona con elevadas tasas de recurrencia(44). Existen varias técnicas quirúrgicas empleadas (42,44,45):

1. Incisión y drenaje.
2. Deroofing
3. Extirpación localizada.
4. Extirpación amplia.
5. Long-pulsed Nd: YAG láser (neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet).

### Tratamiento tópico

En el tratamiento tópico es utilizado para el manejo de la HS leve-moderada. Aquí encontramos principalmente la antibioterapia tópica y los corticoides intralesionales. A raíz de consensos expertos también se incluye el empleo de antisépticos tópicos como la clorhexidina o el peróxido de benzoilo aunque sin el soporte de estudios clínicos que avalen su eficacia(41).

- Antibioterapia tópica:

**Clindamicina tópica 1%** es el único antibiótico tópico estudiado es clindamicina al 1%. Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración en 27 sujetos con enfermedad en estadio I o II de Hurley demostró una reducción en el recuento de los pústulas y en la autoapreciación de los pacientes de la enfermedad, pero sin diferencias significativas en el recuento de nódulos inflamados y los abscesos(46). En otro ensayo de no inferioridad posterior, la clindamicina tópica 1% no mostró diferencias en su uso frente a la tetraciclinas orales en formas de HS leve-moderada(47).

- Peeling

La **resorcina o resorcinol**, (1,3-Dihidroxibenceno o resorcinol) es un difenol obtenido a partir del fenil-m-dibencensulfónico. Se utiliza por vía tópica en el tratamiento de diversas patologías acné, estados seboreicos, caspa, psoriasis, dermatomicosis, y eczemas. Se emplea por sus propiedades antisépticas, antifúngicas, antipruríticas, exfoliativas y queratolíticas(48). Al 15% se prepara como fórmula magistral tópica, siendo el único exfoliante que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la HS leve-moderada (41,49).

Originalmente fue descrito por Boer y Jemec (49) con una posología de una aplicación cada 12 horas para un tratamiento de las lesiones inflamatorias. Entre los posibles efectos secundarios encontramos irritación, sensibilización cutánea, efectos antitiroideos, mixedema y metahemoglobinemia. Puede ocasionar hiperpigmentación en pacientes con pieles oscuras y sensibilización cutánea (irritación, picor, enrojecimiento o descamación de la piel). Las preparaciones para el cuero cabelludo pueden oscurecer el pelo rubio.

No está recomendada su utilización en niños menores de 10 años. El resorcinol se engloba en la categoría C de la FDA, no existen evidencia de su uso en embarazadas y lactantes.

- Corticoides intralesionales

Una serie de casos prospectiva refleja la utilidad del uso de **triamcinolona intralesional** a una concentración de 10 mg/mL (0,2-2,0 ml de infiltración) en los brotes de HS(50). La triamcinolona permite la reducción del dolor en lesiones de carácter inflamatorio. También encontró reducciones significativas en el eritema, el edema, la supuración y el tamaño de la lesión tratada.

### Tratamiento sistémico

Aquí encontramos un amplio abanico de alternativas terapéuticas. El tratamiento en la HS con una inflamación moderada y supuración consiste principalmente en el uso de antibióticos orales. Estos antibióticos son empleados al igual que sus homólogos tópicos para tratar la sobreinfección bacteriana en las lesiones y reducir la sobre-estimulación de la inflamación y del sistema inmune(10,41,51). Además de esto, los antibióticos más utilizados son los que incluyen entre sus propiedades farmacológicas actividad antiinflamatoria(51).

- Antibioterapia sistémica

**Tetraciclinas: doxiciclina** 100mg/12h es empleada en la HS leve-moderada, (Hurley I-II). Útiles por su efecto antiinflamatorio como la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y la regulación de la IL-10(51). La duración del tratamiento se estipula en 16 semanas basándose en un pequeño ensayo clínico aleatorizado(47). No se recomienda administrar a mujeres embarazadas ni a niños menores de 9 años por el riesgo de decoloración permanente de los dientes.

**Clindamicina** 300mg/12h **más rifampicina** 300mg/12h ó 600mg/24h. De uso habitualmente en la HS moderada, con una duración de entre 8 y 12 semanas. En una revisión sistemática realizada por Bettoli V et al.(52) se estimó una tasa de respuesta clínica de entre el 71% y el 93%. Por otra parte, hay que destacar que un número considerable de pacientes discontinuó el tratamiento antes de la duración estipulada debido a eventos adversos de carácter gastrointestinal como la diarrea. Por último, no olvidar que la rifampicina es un potente inductor del citocromo P450, la cual puede influir en el metabolismo de otros fármacos, ya sea aumentando su toxicidad o disminuyendo su eficacia.

- Terapias hormonales

Anticonceptivos hormonales: **etinilestradiol/levonorgestrol, etinilestradiol/acetato de ciproterona**. Existe controversia en el uso de anticonceptivos en mujeres con HS. En los años 80, un ensayo clínico aleatorizado de 24 pacientes mostró mejoría al emplear estos tratamientos(53) mientras que estudios posteriores a finales de esa misma década pusieron en duda los resultados obtenidos e incluso señalan un posible empeoramiento de la HS(54).

**Metformina**. El uso de metformina en pacientes no diabéticos con HS induce una mejoría en variables clínicas y de calidad de vida. La dosis empleada inicialmente fue de 500mg/24h pudiendo ser aumentada hasta 500mg/8h. La mejoría asociada del uso de metformina en la HS la argumentan con la reducción de los niveles de insulina circulantes, de factores de crecimiento insulina-like y en la reducción de peso de los pacientes(55,56).

- Retinoides

Mientras que el tratamiento con **isotretinoína** se recomienda como primera elección debido a los escasos resultados encontrados en los estudios(57), la **acitretina** si que ha demostrado cierto efecto beneficioso en la HS(58). Hay que destacar la elevada una tasa de abandono debido a los efectos secundarios en los retinoides. Esto último hace que no se consideren un tratamiento de elección en la HS, sin embargo, pueden ser beneficiosos en casos con acné severo asociado.

### Terapia biológica

Recientemente, en los últimos años se han incorporado a este grupo las terapias de anticuerpos monoclonales contra factores inflamatorios que han supuesto un avance en el arsenal terapéutico en la HS moderada-grave.

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF)

**Adalimumab (ADA)** 40mg semanales (inducción 160mg y 80mg semanas 0 y 2); **Infliximab (IFX)** 5mg/kg mensuales (inducción 5mg/kg semanas 0,2 y 6). Actualmente, ADA es el único fármaco con indicación aprobada tanto por la FDA como por la EMA para la hidradenitis supurativa moderada-grave. Los ensayos PIONEER 1 y 2(59) mostraron la superioridad de ADA en la obtención de respuesta clínica a 12 semanas. IFX por su parte, en el ensayo presentado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a 8 semanas en la escala IHS4, pero si presentó mejoría en calidad de vida, en el dolor referido por el paciente y en la escala clínica PGA. Otros fármacos anti TNF como el golimumab o el entanercept también han sido descritos para el tratamiento de la HS en series de casos con resultados poco concluyentes(41).

- Inhibidores de interleuquinas

En los últimos años, otros fármacos biológicos como el anakinra, un anti IL-1 y el ustekinumab, un anti IL-12/23 se han ensayado en series cortas de pacientes con escasos resultados(10,41). Recientemente, se han publicado resultados prometedores en el uso de anti IL-17 en la HS. Tanto secukinumab, como bimekizumab parecen reportar una buena respuesta clínica en sendos estudios fase II. El 70% de los pacientes con HS moderada-severa alcanzó respuesta según los criterios HiSCR en el caso del secukinumab (a las 24 semanas) y el 57,3% en el caso de bimekizumab (a 12 semanas)(60,61). Estos resultados aún deben confirmarse en los ensayos Fase III antes de incorporarse a la práctica clínica habitual.

## 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La HS es una patología de gran impacto sociosanitario entre los jóvenes en edad activa. La fase inflamatoria de la enfermedad, con la formación de nódulos y abscesos con supuración en la mayoría de los casos, se encuentra asociada a una merma importante en la calidad de vida de los pacientes. Estas lesiones son especialmente dolorosas y en las fases supurativas, el olor suele trascender al ámbito social.

El manejo de la HS es complejo y se basa en el uso de tratamientos tópicos, sistémicos y quirúrgicos requiriendo un abordaje individualizado y, en algunas ocasiones, multidisciplinar. En los últimos años, los fármacos biológicos adalimumab e infliximab, han cambiado el panorama terapéutico de la HS, sin embargo, estas opciones se limitan al tratamiento de las formas graves de esta enfermedad. La antibioterapia continúa siendo el tratamiento de primera línea en la HS así como la intervención quirúrgica continúa como gold estándar de la patología.

La clindamicina tópica la encontramos habitualmente como tratamiento elección en las formas leves, mientras que en las formas más moderadas suelen ser de elección combinaciones de antibioterapia sistémica como rifampicina-clindamicina. La utilidad de los antibióticos en la HS se explica por su efecto antiinflamatorio de los principios activos empleados y el tratamiento de las sobreinfecciones bacterianas que forman un biofilm en las lesiones. Al reducir la carga bacteriana de las lesiones, disminuye la estimulación local del sistema inmune favoreciendo la disminución de la inflamación.

El principal problema reside en el carácter crónico de la patología. Las lesiones recurrentes hacen que los pacientes de HS se encuentren que requieren numerosos ciclos de antibióticos al año. Esto ha potenciado el incremento de resistencias bacterianas por el uso reiterado de antibióticos en el tratamiento de la HS (6,7).

Resulta imprescindible por tanto desarrollar y ensayar alternativas terapéuticas que permitan reducir la presión antibiótica. El resorcinol es un compuesto fenólico que presenta actividad queratolítica, antiséptica y antipruriginosa(48). Estudios previos apuntan la utilidad del uso del resorcinol tópico al 15% en el tratamiento de las lesiones inflamatorias de las formas leves de HS(49,62,63), permitiendo reducir el número de las lesiones, su tamaño y mejorando la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de este estudio se centra en estudiar la eficacia y

seguridad a largo plazo del resorcinol tópico 15% como alternativa de tratamiento a los antibióticos en la HS leve- moderada.

Los estudios de Boer J., Pascual J, y Molinelli E,(49,62,63), ensayaron el uso de la resorcina tópica al 15% para tratamiento de la HS y a pesar de ser estudios con una cohorte de pacientes limitada, los resultados prometedores plantean una base para valorar la resorcina como una opción de tratamiento de la HS leve-moderada previa a la antibioterapia.

La resorcina tópica al 15% no se encuentra comercializada en Europa ni en España, ni existen estudios de estabilidad que avalen su periodo de validez y permitan una administración segura y eficaz en el tiempo. Por tanto, estudiar la estabilidad de la fórmula y acondicionamiento de resorcina crema se torna fundamental, así como estudiar los resultados en salud obtenidos de la utilización de esta crema en la práctica clínica real.

En el presente proyecto planteamos la resorcina tópica al 15% de concentración como una alternativa terapéutica en la hidradenitis supurativa leve-moderada. En conjunto, nuestra hipótesis de trabajo propone que, en base a las características fisicoquímicas de la resorcina, esta puede formularse al 15% como una emulsión semisólida de fase externa acuosa y fase interna oleosa, siendo fisicoquímica y microbiológicamente estable en el tiempo y su utilización en la práctica clínica real permitirá controlar los nódulos y abscesos en fase inflamatoria mejorando la evolución de la patología y la calidad de vida del paciente.

### 3. OBJETIVOS

Basándonos en la hipótesis anteriormente expuesta, los objetivos principales de este trabajo de Tesis Doctoral son, definir una formulación estándar de resorcina al 15% tópica y estudiar su estabilidad fisicoquímica y microbiológica para determinar el tiempo de validez donde el preparado mantiene su eficacia y resulta segura su utilización, así como realizar un estudio de seguimiento prospectivo de su utilización para valorar la eficacia y seguridad de la resorcina tópica en pacientes con hidradenitis supurativa leve-moderada. De forma más detallada, en el proyecto se abordan los siguientes objetivos:

#### **1. Desarrollo galénico de la formulación resorcina tópica 15% y caracterización de su periodo de validez.**

Para definir el periodo de validez fisicoquímico y microbiológico de resorcina tópica 15% formulada se dividen los siguientes sub-objetivos:

- 1.1. Desarrollar y validar un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) como método de estudio de estabilidad química de la resorcina.
- 1.2. Desarrollar y validar de un ensayo de crecimiento microbiológico para realizar controles de estabilidad microbiológicos.
- 1.3. Estudiar la estabilidad fisicoquímica y microbiológico a un año en diferentes envases.

#### **2. Evaluar del impacto del uso a corto-medio plazo de la resorcina tópica 15% en pacientes con HS leve-moderada.**

Este objetivo se conforma de los siguientes subobjetivos:

- 2.1. Determinar la eficacia del uso del resorcinol tópico 15% como alternativa terapéutica en pacientes con HS leve-moderada (Hurley I-II).
- 2.2. Definir el perfil de seguridad del resorcinol tópico 15%.
- 2.3. Valorar el impacto en la calidad de vida reportada por los pacientes del uso del resorcinol tópico 15% en la HS leve-moderada (Hurley I-II).
- 2.4. Realizar un análisis de subgrupos sobre la eficacia del resorcinol.



## 4. METODOLOGÍA

### MARCO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se sitúa de la mano de un proyecto desarrollado en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) por las Unidades Clínicas de Farmacia y Dermatología. Este proyecto, titulado “Eficacia y utilidad del resorcinol tópico 15% para el tratamiento de la hidradenitis supurativa” (Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT04099212), contó como promotor con la Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla y se inició gracias a la ayuda concedida por la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital y Centros Sociosanitarios en 2018 para la puesta en marcha y desarrollo de tesis doctorales.

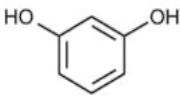
El estudio se realizó durante un periodo de tres años, desde abril de 2017 a abril de 2021, a través de diferentes fases, una primera fase de diseño y estudio de estabilidad de la formulación y otra siguiente de estudio clínico post-autorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) para evaluar los resultados en salud de su utilización.

### PROCEDIMIENTO GENERAL DE TRABAJO

#### 4.1. FASE I: FORMULACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

##### 4.1.1. Formulación

El diseño de la formulación se basó en la descripción realizada por Boer y Jemec(49) en su artículo original y en las características fisicoquímicas del resorcinol recogidas en la Tabla 7.

Estructura química	 <chem>Oc1cccc(O)c1</chem> $C_6H_6O_2$
Masa molecular	110,11 g/mol
logPOW	0,79-0,93
Solubilidad en agua	1,23 g/ml
pH	4,4 (100 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de fusión	109 - 111 °C
Número de registro CAS	108-46-3

**Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas del resorcinol.** Tablas obtenidas de (64,65)

#### 4.1.2. Reactivos

Para la elaboración de la formulación, el resorcinol y el metabisulfito sódico se obtuvieron de los laboratorios Acofarma® (Barcelona, España) mientras que la crema Lannette II se obtuvo de los laboratorios Fagron® (Barcelona, España). Estos componentes cumplían en su totalidad el grado de calidad exigido por la Ph. Eur. Los componentes y reactivos analíticos, empleados para la puesta a punto del método cromatográfico se adquirieron de los laboratorios Sigma-Aldrich® (Darmstadt, Germany), El agua utilizada en todos los casos fue agua desionizada obtenida a través de un sistema Milli-Q™.

#### 4.1.3. Condiciones de almacenamiento

La elaboración se llevó a cabo por lotes según el acondicionamiento final y se realizó en entornos de fabricación habitual de acuerdo con las directrices de ICH Q2 (R1) (2). La formulación se acondicionó en tres tipos de envases diferentes: tubos de aluminio barnizado (aluminio A7-99,7% barniz DF-6172), tubos de plástico (polietileno de baja densidad) y envases de plástico ámbar (tereftalato de polietileno), Los diferentes tipos de envases se almacenaron en su totalidad a temperatura ambiente ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) durante un año, En vista del estudio de estabilidad microbiológica, además de las distintas condiciones de envasado final, se realizó un almacenamiento de envases abiertos además de cerrados. Los envases abiertos se abrieron dos veces al día para simular un uso regular para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

#### 4.1.4. Desarrollo y validación de un método de cuantificación de resorcina en emulsión O/W por HPLC

El desarrollo y validación del método cromatográfico se realizó acorde a lo estipulado en las guías ICH Q2 (R1) (66). Para llevarlo a cabo se utilizó un sistema Agilent® Infinity 1260 (Waldbronn®, Alemania), equipado con un muestreador automático, una bomba cuaternaria, un compartimento de columna termostatzado y un diodo de array como detector ultravioleta, La columna utilizada fue una BDS Hypersil C18 250x4,6 mm, 5 $\mu\text{m}$  (Thermo Scientific®, EE. UU). Las condiciones cromatográficas se establecieron de la siguiente manera: como fase móvil una mezcla de metanol y agua (40: 60 v/v), 10 $\mu\text{l}$  de volumen de inyección, un flujo de 1mL / minuto, una temperatura de columna de 25 $^{\circ}\text{C}$  y una longitud de onda en el detector de 280 nm, La preparación de la muestra para el análisis consistió en una dilución de 0,1 g de la crema de resorcinol en 10 ml de metanol y posteriormente una dilución 1:10 en fase móvil.

Se ensayó la especificidad mediante el análisis de la pureza del pico obtenido, análisis espectral 2D y 3D entre 190 y 400 nm y se establecieron las siguientes características cromatográficas: desviación estándar relativa (%RSD= desviación estándar x100/concentración media), eficiencia de la columna medida como número de platos teóricos y el factor de cola USP, Los parámetros anteriores fueron calculados mediante el análisis de diez puntos repetidos correspondientes a la solución estándar de 150 µg/mL de resorcinol. La recta de calibrado se estableció utilizando seis concentraciones estándares de resorcinol 75, 100, 125, 150, 175 y 200 µg/mL, cada una analizada por triplicado. La linealidad se estableció utilizando el coeficiente de correlación (R2) y con el análisis de la varianza mediante un ANOVA. Todos los cálculos estadísticos realizados se ajustaron al 95% de confianza. El límite de detección (LOD) de la técnica se calculó mediante la siguiente fórmula  $[3,3x(SD75/S)]$  y el límite de cuantificación (LOQ) como  $[10x (SD75/S)]$ . SD75 representa la desviación estándar del porcentaje medio de recuperación correspondiente a 75 µg/mL del punto de calibración, S corresponde a la pendiente obtenida. La precisión se comprobó mediante la repetibilidad intradía y la precisión interdiaria intermedia. Se expresó como %RSD. Para obtener la precisión interdía, las concentraciones estándar mínima, media y máxima se analizaron por quintuplicado a lo largo del mismo día de trabajo. Para estudiar la precisión interdía se midieron tres réplicas de las mismas concentraciones estándar en cinco días consecutivos. La precisión se estudió con tres concentraciones estándar diferentes (75, 150 y 200 µg/mL) y se calculó a partir del porcentaje de recuperación.

#### 4.1.5. Estudio de degradación acelerada

La formulación de resorcinol se expuso a varias condiciones de degradación forzada para demostrar que el método cromatográfico descrito anteriormente era indicativo de estabilidad química y por tanto capaz de detectar los productos de degradación. Se simularon condiciones ácidas, básicas, oxidantes y de degradación térmica como principales catalizadores de degradación en base a lo descrito por Ngwa en su trabajo sobre la degradación acelerada como validación de métodos cromatográficos dirigidos a la medición de la estabilidad química de preparados (67). Se utilizó una solución de HCl 1N, NaOH 1N para simular la degradación catalizada por ácidos y bases, así como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 15% v/v y calor (90°C) para forzar las condiciones de degradación oxidativa y térmica. Estas condiciones se mantuvieron durante un total de 72 horas.

#### 4.1.6. Estabilidad fisicoquímica

La estabilidad química de la fórmula propuesta de resorcinol tópico al 15% se estudió durante un año mediante HPLC utilizando el método desarrollado y validado acorde a lo establecido en el apartado 4.2.5. La última edición de la Ph. Eur. no recoge un método específico para el análisis de resorcinol mediante HPLC. Se estableció como criterio de aceptación de estabilidad química una recuperación entre 90-110% de resorcinol (68).

Para valorar la estabilidad física del preparado se determinaron los parámetros de olor, color, pH, fase de emulsión e índice de extensibilidad. Para determinar la fase de la emulsión, se utilizó azul de metileno como colorante indicador según el procedimiento PN/L/CP/002/00 descrito en el Formulario Nacional Español(69). El pH se midió utilizando un pH-metro WTW-534 (InoLab®, Alemania) siguiendo el procedimiento PN/L/CP/001/00 descrito en el Formulario Nacional Español(69). El índice de extensibilidad se evaluó acorde a lo dispuesto en procedimiento PN/L/CP/003/00 del Formulario Nacional Español(69), midiéndose el aumento de superficie obtenido al exponer a 1 g de crema, dispuesta entre dos placas de vidrio, a niveles crecientes de presión. La presión aplicó de forma homogénea en toda la placa usando diferentes pesos sobre la placa superior de vidrio, manteniendo intervalos de tiempo iguales a un minuto. Los niveles de presión utilizados fueron 0,24 Pa, 0,73 Pa y 1,22 Pa por m<sup>2</sup>, La superficie se calcula a partir del diámetro obtenido de promediar los dos mayores diámetros del círculo formado. El ensayo se realizó a 25 ± 2°C. A continuación, se calculó el índice de extensibilidad, siendo este la pendiente de la curva obtenida al representar la superficie frente a la presión.

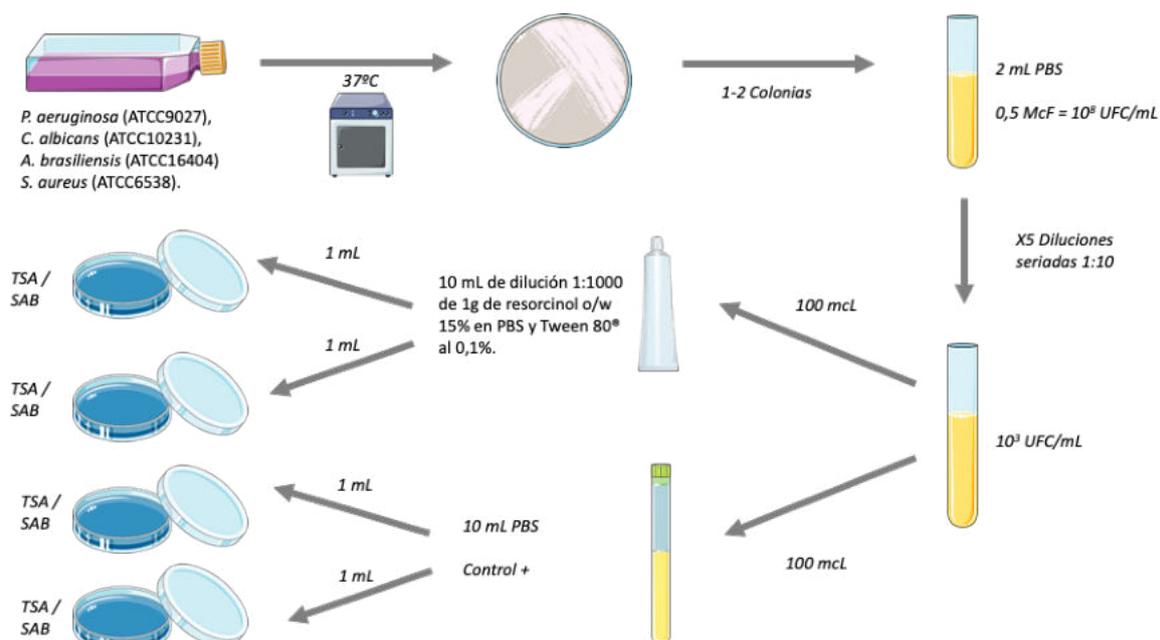
La estabilidad física se definió como la no variación del pH en más de una unidad, la no variación en las características organolépticas durante la inspección visual y la no inversión del signo de la emulsión. Dado que no existen publicadas referencias sobre el índice de extensibilidad para esta formulación se propuso la no variación en más de un 10% de la pendiente respecto a la obtenida en el día 0 como criterio de aceptación.

Todas las mediciones, tanto para determinar la estabilidad química como física se llevaron a cabo por triplicado los días 0, 7, 14, 21, 28, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 365.

#### 4.1.7. Desarrollo y validación de un ensayo de control microbiológico para resorcina 15% emulsión O/W

Antes de realizar el ensayo de estabilidad microbiológica, se ensayó la idoneidad del método desarrollado para el estudio del crecimiento microbiológico acorde a lo dispuesto en los capítulos 2.6.12 y 2.6.13 de la Ph. Eur. A su vez se realizaron ensayos de control negativo y fertilidad de los medios acorde a lo dispuesto en el apartado 2.6.12. Tal y como se muestra en la Figura 9. Se seleccionaron varias cepas de referencia con las que se ensayó la viabilidad crecimiento en el preparado. Estas cepas fueron *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC9027), *Candida albicans* (ATCC10231), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC16404) y *Staphylococcus aureus* (ATCC6538). Para realizar el ensayo de crecimiento, se utilizó Agar Soja-Triptona (TSA) para *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, y Agar Saboureaud (SAB) para *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*.

El ensayo de control microbiológico se realizó partiendo dilución 1:1000 de 1g de resorcinol tópico 15% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween 80® al 0,1%. Para realizar el ensayo de crecimiento, se añadieron 100µL de una suspensión equivalente a  $1 \times 10^3$  cfu/mL de cada una de las cepas ATCC anteriormente descritas y se realizó su siembra en SAB y TSA según correspondiera. Todas las pruebas de crecimiento se hicieron por duplicado realizándose el control de crecimiento a los dos días para la condición TSA y cinco días para las placas SAB. Se realizaron lecturas intermedias cada 48h.



**Figura 9. Resumen del diseño del ensayo de idoneidad de crecimiento microbiológico.** PBS: solución salina tamponada con fosfato; UFC: unidad formadora de colonias; TSA: Agar Soja-Triptona; SAB: agar Saboureaud.

#### 4.1.8. Estabilidad microbiológica

En base lo publicado en el capítulo 5.1.4 de la Ph. Eur. (Tabla 8), el recuento microbiano en placa de agar se consideró el método de elección para probar la estabilidad microbiológica. El recuento microbiano se evaluó calculando el número medio de ufc encontradas en el agar. Se probaron dos condiciones, envases abiertos en los que se simuló un uso diario del preparado y precintados. Ambas condiciones por triplicado. La prueba de formulación microbiológica se realizó a los 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 y 365 días. La prueba se realizó utilizando una dilución 1:1000 de 1g de resorcinol tópico en una solución de Tween 80® al 0,1% y PBS. Se extendió 1 mL de esta solución en SAB y TSA utilizando el método de extensión superficial. Las placas SAB y TSA se incubaron a 35-37°C durante dos días para la condición TSA y cinco días para las placas SAB.

Para un preparado de uso cutáneo no estéril, el control microbiológico, la aceptación se realizará en base al recuento microbiano aeróbico total (RMAT) debe ser inferior a  $10^2$  unidades formadoras de colonias (ufc)/mL, y el recuento total combinado de levaduras y mohos (RMLT) inferior a  $10^1$  ufc/mL. Además, el preparado debe demostrar la ausencia de microorganismo

específicos durante todo el periodo de estudio. Para un preparado de uso cutáneo no estéril, estos microorganismos son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Vía de administración	RMAT (UFC/mL)	RMLT (UFC/mL)	Microorganismos específicos
Vía oral, preparaciones no acuosas.	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (en 1g o 1 mL)
Vía oral, preparaciones acuosas.	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (en 1g o 1 mL)
Vía rectal	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	-
Vía bucal	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Vía gingival	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Vía cutánea	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Vía nasal	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Vía auricular	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Vía vaginal	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1g o 1 mL)
Parches transdérmicos	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en 1 parche)
Inhalado	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacterias Gramnegativas tolerantes a la bilis (en 1g o 1 mL)

**Tabla 8. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles (68).**



## 4.2. FASE II: ESTUDIO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO

### 4.2.1. Diseño del estudio

Estudio longitudinal post-autorización de seguimiento prospectivo en un único centro, para la evaluación de la eficacia, seguridad y calidad de vida en la utilización de resorcina tópica 15% en pacientes con HS leve-moderada como alternativa terapéutica (Identificador ClinicalTrials.gov NCT04099212).

El estudio compone de un único brazo abierto. Este brazo está conformado por una cohorte de pacientes que iniciarán tratamiento con resorcinol tópico 15% y se dispondrá de un seguimiento total de 16 semanas desde el inicio del tratamiento.

### 4.2.2. Población objetivo

La población de estudio son pacientes pertenecientes al Sistema Sanitario Público de Andalucía que padecen HS grado I-II de la clasificación de Hurley, en seguimiento por la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del HUVM e inician tratamiento con resorcina crema 15%.

### 4.2.3. Criterios de inclusión

- Ser mayor de edad (>18 años).
- Diagnóstico de HS grado de Hurley I-II (Tabla 4).
- Presentar al menos uno o más nódulos y/o abscesos inflamados antes del inicio del tratamiento con resorcina.
- Disponibilidad de ecografía de control de la región afectada previa al tratamiento con resorcina.
- Aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

### 4.2.4. Criterios de exclusion

- Número de fístulas drenantes >20.
- Pacientes en tratamiento activo con inmunomoduladores.
- Pacientes en tratamiento activo con antibióticos.

#### 4.2.5. Tamaño muestral

Para este estudio se pretende reclutar pacientes del Hospital Virgen Macarena que cumplan los criterios de inclusión y exclusión anteriormente citado 1 de abril de 2019 y el 31 de mayo de 2020. Dada la baja prevalencia de la enfermedad, se utilizaron registros de atención médica correspondientes al área de dermatología del HUVVM para estimar el tamaño muestral objetivó. Se calculó un total de 40 pacientes en base a los registros antes mencionados.

#### 4.2.6. Reclutamiento e intervención

El reclutamiento de pacientes y datos a registrar siguió el diseño planteado en la Figura 10. La cohorte de seguimiento está definida por los pacientes que iniciaron tratamiento con resorcinol tópico 15% cada 12 horas en monoterapia. Se realizó un seguimiento durante 16 semanas desde el inicio del tratamiento, realizando visitas intermedias en las semanas 4, 8 y 12, La fórmula de resorcinol al 15% en crema fue elaborada y dispensada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena. El periodo de reclutamiento activo se programó entre el entre el 1 de abril de 2019 y el 31 de mayo de 2020.

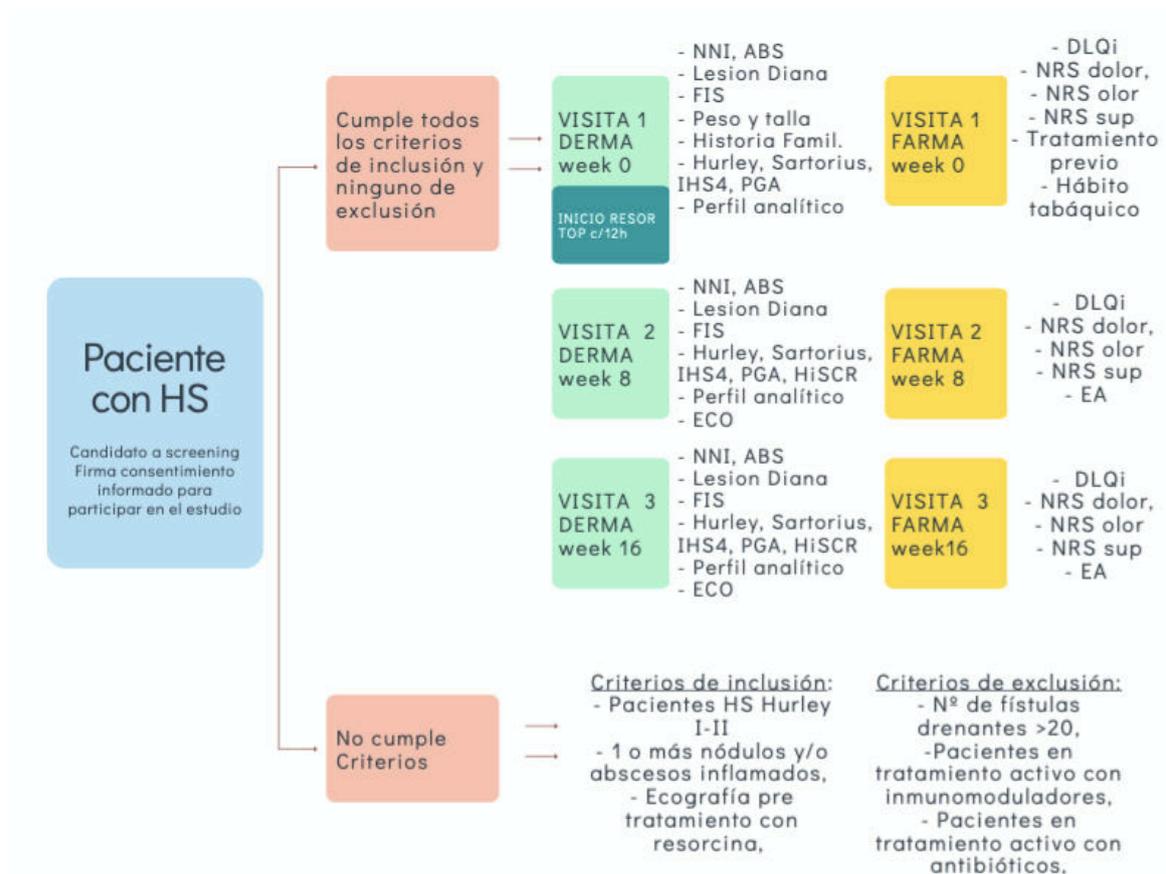


Figura 10. Secuencia de intervenciones en los casos reclutados.

#### 4.2.7. Variables

A continuación, se exponen las diferentes variables de resultado y covariables. En el Anexo V se recogen las diferentes variables demográficas, clínicas y subclínicas registradas durante el estudio en el cuaderno electrónico de recogida de datos electrónico (eCRD).

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

- Tratamiento con resorcinol tópico 15% cada 12h.

#### **VARIABLES DE RESULTADO**

##### **Variable de resultado principal**

- **Respuesta clínica a la semana 16 en la zona de tratamiento.** Se define la respuesta clínica acorde a lo estipulado en el HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)(23) (Variable dicotómica, S/N). Los criterios de respuesta clínica son la disminución del recuento de abscesos y nódulos inflamados en al menos un 50% respecto al basal, el no aumento del número de fístulas drenantes y el no aumento del número de abscesos.

##### **Variables de resultado secundarias**

- Respuesta clínica a la semana 8 según los criterios HiSCR (Variable dicotómica, S/N).
- Respuesta clínica completa a la semana 8 y 16. Se definió como respuesta clínica completa como la curación del 100% de los nódulos y abscesos iniciales de la región tratada (Variable dicotómica, S/N).
- Reducción del tamaño de la lesión diana en al menos un 50% respecto al basal en la semana 8 y 16. Se determinó como lesión diana aquella lesión inflamatoria activa, nódulo o absceso, de mayor tamaño en el momento de la visita inicial (Variable dicotómica, S/N).
- Reducción en la puntuación del cuestionario de calidad de vida Dermatology Life Quality Index (DLQI) en al menos un 50% respecto al basal en la semana 8 y 16 (Variable dicotómica, S/N).

- Reducción absoluta de la variable International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) respecto al basal en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Reducción absoluta del tamaño de la lesión diana en al menos un 50% respecto al basal en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Reducción absoluta en las escalas numéricas analógicas (NRS) de olor, dolor y supuración en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Reducción absoluta en la escala DLQI en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Reducción absoluta en la escala Physician Global Assessment (PGA)(70) en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Reducción absoluta en la escala Sartorius-modificada (9) en la semana 8 y 16 (Variable cuantitativa).
- Respuesta subclínica a la semana 8 y 16: distribución de frecuencia respondedores ecográficos totales, definiendo respondedor ecográfico total como aquel que presenta al menos un 50% menos de pseudoquistes/colecciones líquidas/fístulas que las registradas en la ecografía basal.
- Reducción absoluta del tamaño ecográfico de la lesión diana.
- Reducción en la actividad doppler en la semana 8 y 16 respecto a la ecografía basal.
- Descripción de los eventos secundarios asociados al tratamiento en la semana 8 y 16 (Cualitativa).
- Cuantificación de los eventos secundarios asociados al tratamiento en la semana 8 y 16 (Cuantitativa discreta).
- Tasa de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en la semana 8 y 16 (cuantitativa, en %).

## **COVARIABLES**

### **Variables sociodemográficas:**

- Edad (cuantitativa, en años).
- Sexo (dicotómica, masculino/femenino).
- Tabaquismo activo (dicotómica, si/no).
- Peso (cuantitativa, en kg).
- Talla (cuantitativa, en cm).
- IMC (cuantitativa, kg/m<sup>2</sup>).
- IMC >30 (dicotómica, S/N).

- Familiares con HS (categórica; ninguno [0], primer grado [1], segundo grado [2]).
- Número de familiares con HS (numérica, discreta).

#### **Localización y comportamiento de las lesiones inflamatorias:**

- Localización de las lesiones: Basada en la clasificación de Sartorius; axila izquierda, axila derecha, ingle izquierda, ingle derecha, región glútea izquierda, región glútea derecha, otras localizaciones (Variable categórica). Semana 0, 8 y 16.
- Tamaño de la lesión diana (numérica, en centímetros),
- Estadio de Hurley inicial (categórica: I, II),
- Tiempo de evolución de la enfermedad (cuantitativa, en años),

#### **Parámetros de bioquímicos y hemograma**

- Hemoglobina (g/dL).
- Hematíes ( $10^6/\mu\text{L}$ ).
- Hematocrito (%).
- Volumen Corpuscular medio (fL).
- Hemoglobina corpuscular media (pg).
- Volumen plaquetario medio (fL).
- Dispersión hematíes (%).
- Glucosa (mg/dL).
- Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Creatinina (mg/dL)
- Urea (mg/dL).
- Potasio (mEq/L).
- Sodio (mEq/L).
- Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L).
- Alanina transaminasa (ALT) (U/L).
- Aspartato transaminasa (AST) (U/L).
- Neutrófilos absolutos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Linfocitos absolutos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Eosinófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Basófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Monocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ).

- Porcentaje de neutrófilos (%).
- Porcentaje de linfocitos (%).
- Porcentaje de eosinófilos (%).
- Porcentaje de basófilos (%).
- Tiroxina libre ( $\mu\text{UI/mL}$ )
- Tirotropina ( $\text{ng/mL}$ )

Todas las variables de laboratorio serán recogidas de previas al inicio del tratamiento con resorcinol y a las 16 semanas.

### **Comorbilidades**

Se recogerán las comorbilidades que presente el paciente en el momento de su inclusión en el estudio.

### **Tratamiento farmacológico previo**

El tratamiento habitual del paciente y el tratamiento previo de la HS será obtenido de receta XXI y del programa corporativo de prescripción Prisma-Athos®. Los datos seleccionados serán los siguientes:

- Paciente naive (dicotómica, S/N)
- Número de tratamientos de la HS previos al inicio del estudio (discreta).
- Tratamientos previos (dicotómica, S/N) (categórica).

#### **4.2.8. Fuentes de datos**

Se emplearán registros de atención primaria recogidos prospectivamente a partir de la Base Poblacional de Salud (BPS) de Andalucía (España) y de Diraya primaria, el registro en receta XXI, el registro de mortalidad y los registros médicos presentes en Diraya Especializada, programas de prescripción hospitalaria Athos®/Farmatools® y el Módulo Provincial de Analíticas (MPA) para las variables de laboratorio.

Las comorbilidades serán extraídas por código y transformadas a formato dicotómico. Estas serán extraídas del módulo de Diraya® de primaria, usando los diagnósticos codificados por los médicos de atención primaria de cada uno de los pacientes.

#### 4.2.9. Análisis de los datos

Inicialmente se llevará a cabo la extracción de datos demográficos por parte del equipo investigador y la posterior recogida de variables de eficacia y seguridad en el eCRD. Una vez se disponga de los datos, el doctorando llevará a cabo su procesamiento mediante programa estadístico R versión 3.5.2. RStudio versión 1.2.1335. El análisis por realizar será por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

En el análisis estadístico cuantitativo de variables continuas, se utilizará un violin plot junto al test Shapiro-Wilk para estudiar de la distribución de los datos recopilados. En el caso de distribuciones no normales, se empleará un análisis de homogeneidad entre varianzas (Fligner-Killeen Test) y en el caso que sea posible se aplicó el Mann-Whitney-Wilcoxon test para estudiar las diferencias. Para aquellas que, si cumplan el test de normalidad y pueda tomarse el resto de las asunciones paramétricas, se utilizará la prueba prueba T de Student para datos apareados. En el caso de variables discretas y categóricas se empleará un test Chi-cuadrado para analizar las diferencias. En el caso de los análisis análisis de más de dos subgrupos se empleará un ANOVA en el caso de que se cumplan asunciones paramétricas realizando análisis posthoc para ajustar la comparación múltiple con la prueba de Benjamini-Hochberg , Bonferroni o Tukey. De forma análoga, de no ser posible tomar asunciones paramétricas en la distribución de los subgrupos se empleará la prueba de Kruskal-Wallis ajustando posteriormente con el test de Dunn.

Todas las pruebas serán de dos colas (two-sided), considerando un nivel de significación estadística  $< 0,05$ .

#### 4.2.10. Aspectos éticos

La Fase II del estudio con pacientes fue aprobada del Comité de Ética de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. El protocolo cumple los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos. El dictamen de dicho comité queda recogido en el Anexo I.

#### 4.2.11. Confidencialidad de los datos

Los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGDP) y a la Ley Orgánica 3/2018. del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales. Los registros del CRD estarán anonimizados para garantizar la confidencialidad de la muestra y los datos.

El proceso de anonimización se llevará a cabo por el equipo técnico ajeno al proyecto al que este protocolo se refiere, pero perteneciente al SAS, identificando a cada individuo con un código alfanumérico.

En el caso de que se detecten posibles situaciones o eventos que amenacen la salud del paciente incluido, el IP solicitará al equipo que realizó la anonimización su levantamiento para poder comunicarlo al responsable de salud pertinente. Este levantamiento de anonimización se efectuará por escrito por el IP y con la conformidad del promotor.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. FASE I: FORMULACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

#### 5.1.1 Formulación

La formulación se diseñó a partir de las propiedades fisicoquímicas del resorcinol (Tabla 1). Para preparar la formulación propuesta (Tabla 9), se disolvieron 15 g de resorcinol en 15 ml de agua. Una vez disuelto el resorcinol, se añadieron 0,1 g de metabisulfito de sodio incorporándose posteriormente en crema Lanette hasta obtener 100 g de preparado.

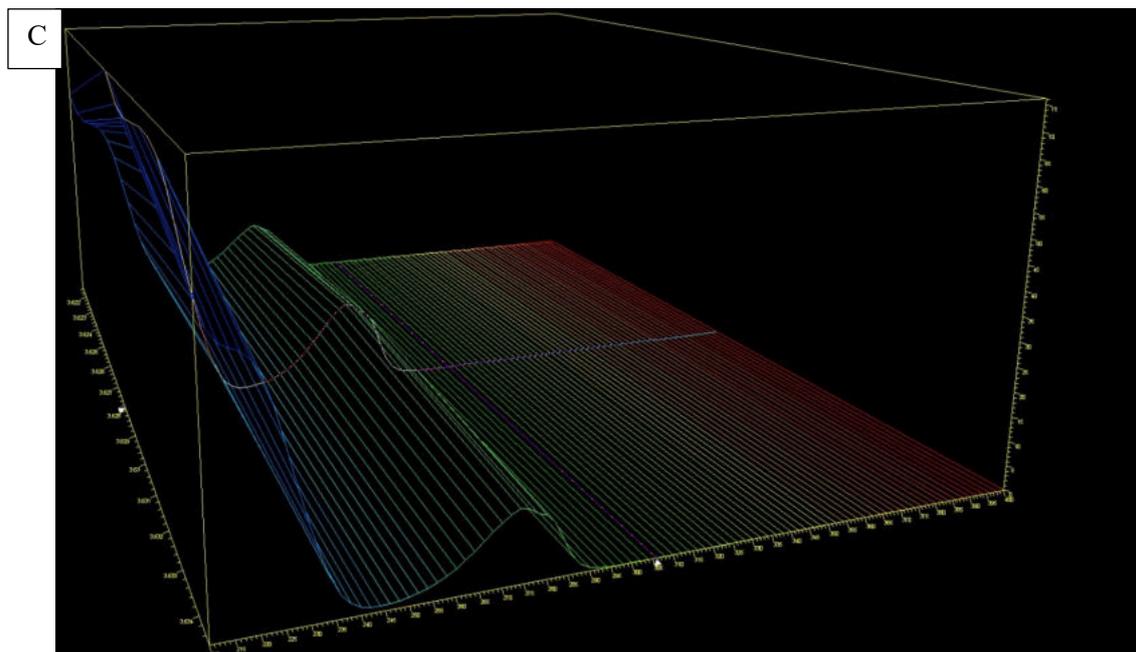
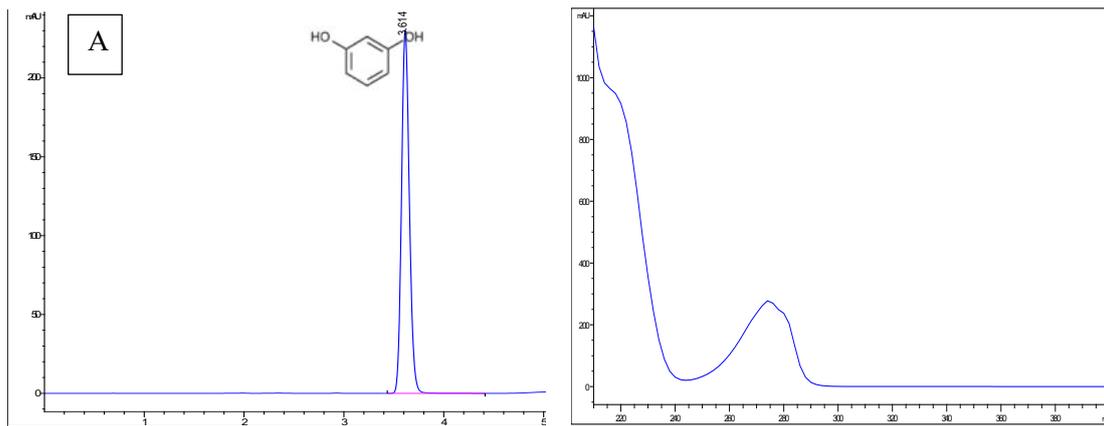
Resorcinol .....	15 g
Agua purificada .....	15 g
Metabisulfito sódico .....	0,1 g
Crema Lanette .....	csp 100 g
Crema Lanette: alcohol cetostearílico, deciloleato, sorbitol, ácido sorbico y agua purificada.	

**Tabla 9. Formulación tópica al 15% en crema Lanette.**

#### 5.1.2 Desarrollo y validación de un método de cuantificación de resorcina en emulsión O/W por HPLC

La 8<sup>a</sup> edición de Ph. Eur. no dispone de ningún método de HPLC para el análisis cuantitativo de resorcinol en preparaciones farmacéuticas. El método diseñado se ha adaptado a partir de publicaciones previas(71,72).

La especificidad del método se validó a partir del estudio del pico de resorcinol obtenido (Figura 11A). Este pico se caracteriza por un tiempo de retención medio de  $3,774 \pm 0,004$  min y un indicador de asimetría medio de  $0,850 \pm 0,005$ . El análisis espectral 2D y 3D (Figura 11B y 11C) en el que una banda de absorción máxima a 280nm coincide con la longitud de onda establecida para el análisis.



**Figura 11. (A) Cromatograma de resorcinol a 150 mcg/mL de concentración. (B) Análisis espectral 2D y (C) 3D del resorcinol, rango de 200-400 nm.**

El método cromatográfico presentó como características analíticas un %RSD en el área de pico de 0,042%, un número de platos teóricos de 11942 y un factor de cola según se describe en la USP de 1,01.

La recta de calibración se fijó en el rango de 75-200  $\mu\text{g/mL}$  (Figura 12). La ecuación calculada por regresión lineal fue  $y=8,6585 x - 11,857$  ( $n=18$ ;  $R^2=0,9999$ ). La linealidad se comprobó mediante ANOVA y se confirmó con un intervalo de confianza del 95%. El LOD calculado fue de 0,41  $\mu\text{g/mL}$  y el LOQ de 1,25  $\mu\text{g/mL}$ .

Figura 1. Recta de calibración de la resorcina.

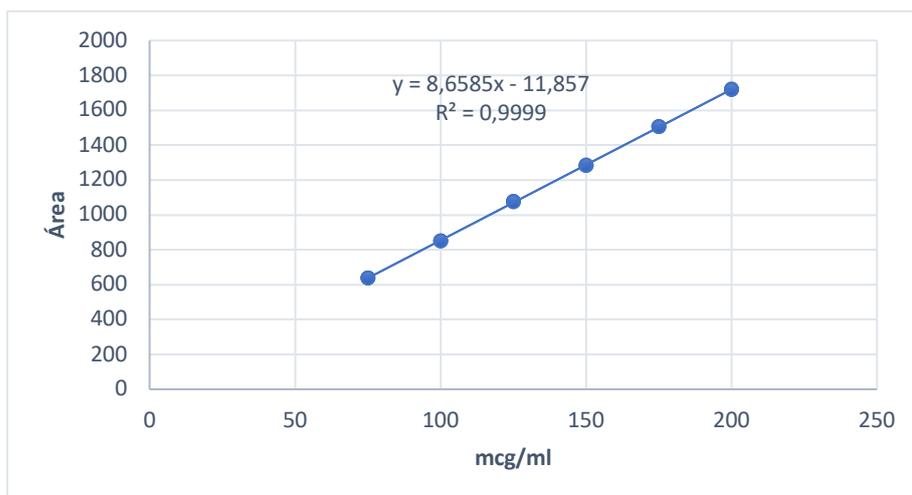


Figura 12. Recta de calibración de la resorcina. Puntos de calibración 75, 100, 125, 150, 175 y 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

La exactitud, medida como porcentaje de recuperación, se situó entre el 97,5% y el 102,5% en todos los puntos analizados, lo que confirma la exactitud general del método (Tabla 10). Al analizar la precisión del método, encontramos que el %RSD obtenido fue inferior al 1% para todos los puntos probados tanto de forma inter-día como intra-día.

Concentración de resorcinol	Exactitud	Precisión	
	% Recuperación	%RSD	
		Intra-día	Inter día
75 $\mu\text{g}/\text{mL}$	99,8 $\pm$ 0,16	0,222	0,150
150 $\mu\text{g}/\text{mL}$	99,95 $\pm$ 0,04	0,028	0,185
200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	99,77 $\pm$ 0,12	0,064	0,206

Tabla 10. Exactitud (n=15) y precisión (n=15) a 75, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

### 5.1.3 Estudio de degradación acelerada

En la Figura 13 se muestran los cromatogramas obtenidos tras 72 horas de condiciones de estrés. Estos resultados demuestran que el método cromatográfico propuesto puede ser indicativo de la estabilidad química del preparado. Se observó una separación completa de los productos de degradación del pico de resorcinol. La condición más desestabilizadora observada fue la condición oxidativa.

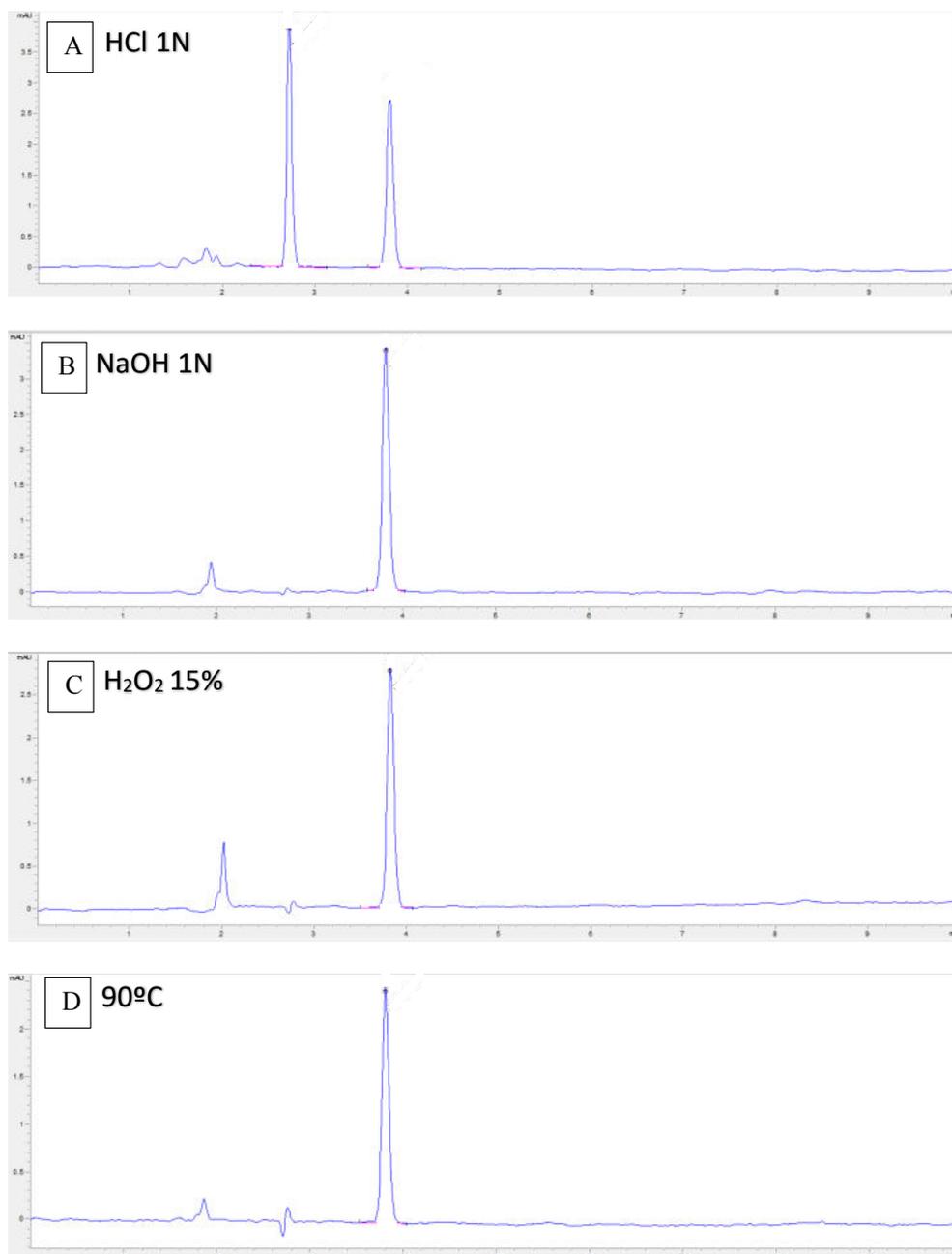


Figura 13. Cromatogramas de la formulación de resorcinol al 15% expuesta durante 72 horas a diferentes condiciones de estrés: (A) HCl 1N; (B) NaOH 1N; (C) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 15%; y (D) 90°C.

#### 5.1.4 Desarrollo y validación de un ensayo de control microbiológico para resorcina 15% emulsión O/W

Se confirmó la existencia de la prueba de idoneidad en las condiciones definidas. El crecimiento medio de *S. aureus* fue de  $17 \times 10^4$  ufc/mL y el de *P. aeruginosa* de  $11 \times 10^4$  ufc/mL en TSA. El crecimiento medio para *A. brasiliensis* y *C. albicans* fue menos significativo con  $1 \times 10^4$  ufc/mL y  $2 \times 10^4$  ufc/mL detectados, respectivamente.

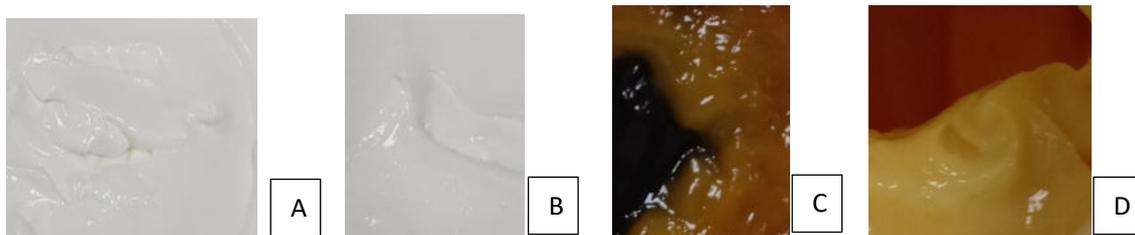
#### 5.1.5 Estabilidad fisicoquímica

Los resultados de la inspección visual, pH y los cambios de fase de la emulsión durante 12 meses de almacenamiento se resumen en la Tabla 11. A día 0 el preparado tiene una coloración blanca/ligeramente anaranjada sin ningún tipo de olor asociado. El color se mantuvo sin cambios hasta el día 365 en los preparados envasados en tubos de aluminio, pero no así en los envases de plástico y plástico topacio (Figura 14).

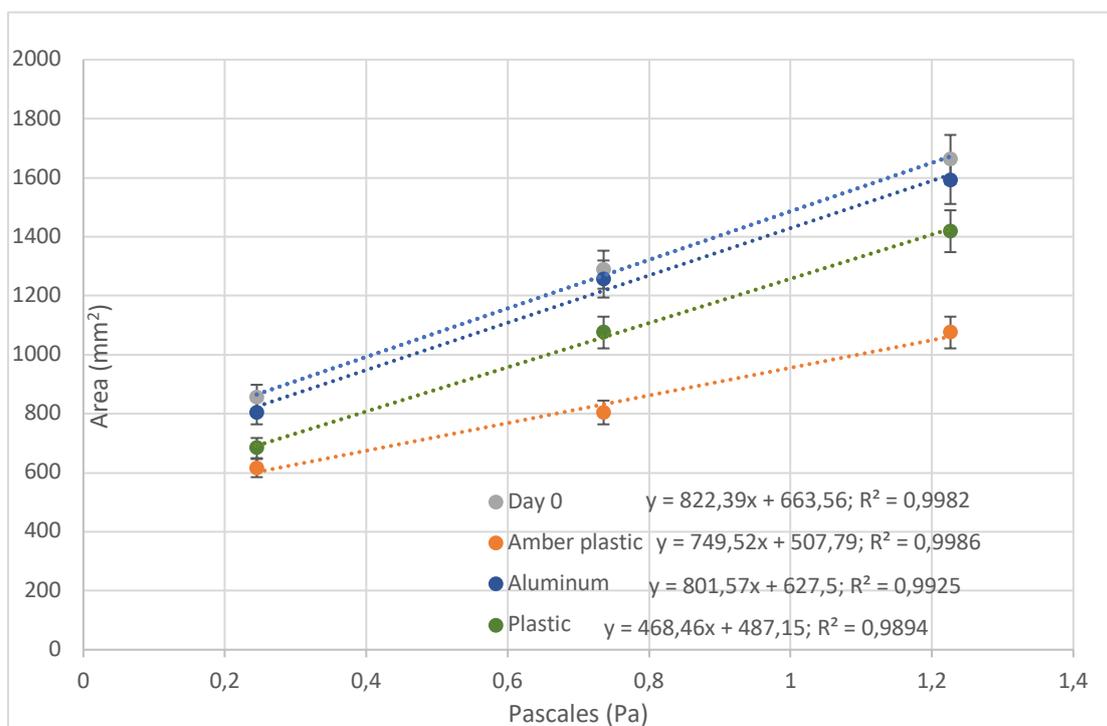
No se observó la formación de gas ni la inversión de la fase de emulsión en ninguna de las preparaciones. La formulación mantuvo un signo de emulsión aceite/agua (O/W) en el día 365 en todos los envases. El pH no varió en más de 0,3 unidades, lo que cumple con la variación máxima deseada de 1 unidad. Se observó una disminución de la extensibilidad con el tiempo (Figura 15).

	Día 0	Día 120			Día 240			Día 365		
		AT	PT	PAC	AT	PT	PAC	AT	PT	PAC
Color	Blanco ligeramente anaranjado	Blanco ligeramente anaranjado	Blanco ligeramente anaranjado	Blanco ligeramente anaranjado	Blanco ligeramente anaranjado	Naranja	Naranja	Blanco ligeramente anaranjado	Naranja/ Marrón	Marrón
Olor	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Signo de emulsión	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w	o/w
pH	4,13± 0,07	4,07± 0,03	4,15± 0,07	4,12± 0,03	3,96± 0,08	4,03± 0,10	3,94± 0,01	3,94± 0,07	3,86± 0,01	3,92± 0,02

**Tabla 11. Evolución de las propiedades organolépticas del preparado,** inspección visual, signo de emulsión y pH de la formulación de resorcinol envasado en tubos de aluminio barnizado (AT), tubos de plástico (PT) and envases de plástico topacio (PAC),



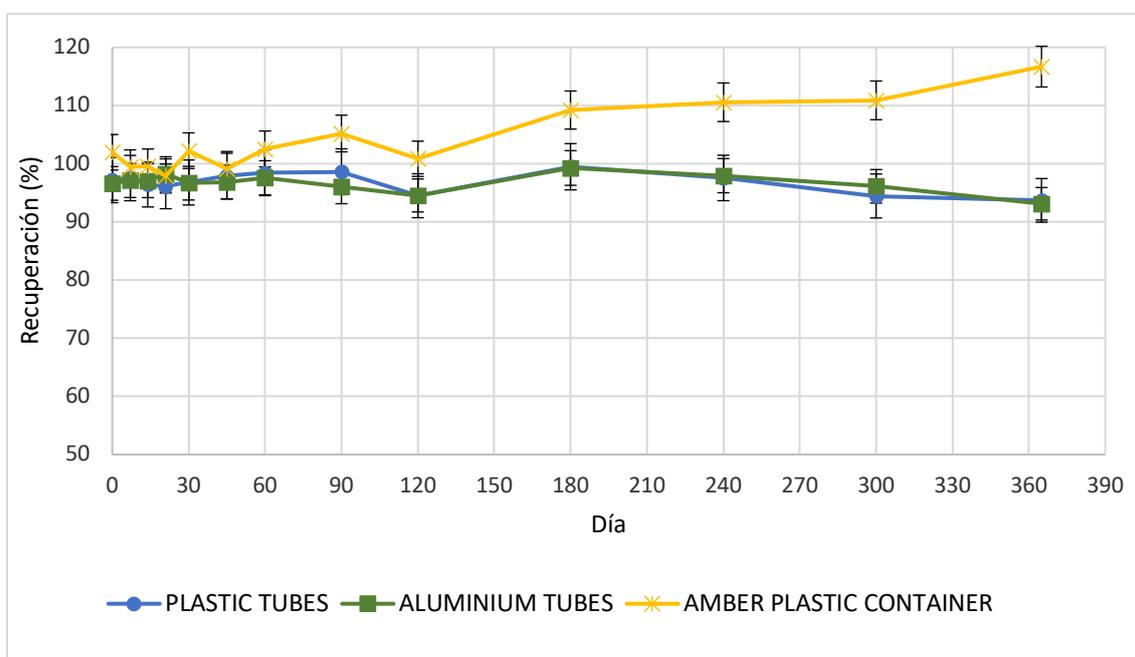
**Figura 14. Coloración presentada por el preparado.** (A) Sin envasar, día 0; (B) Envase de aluminio día 365; (C) Envase de plástico topacio día 365; (D) Envase de plástico día 365.



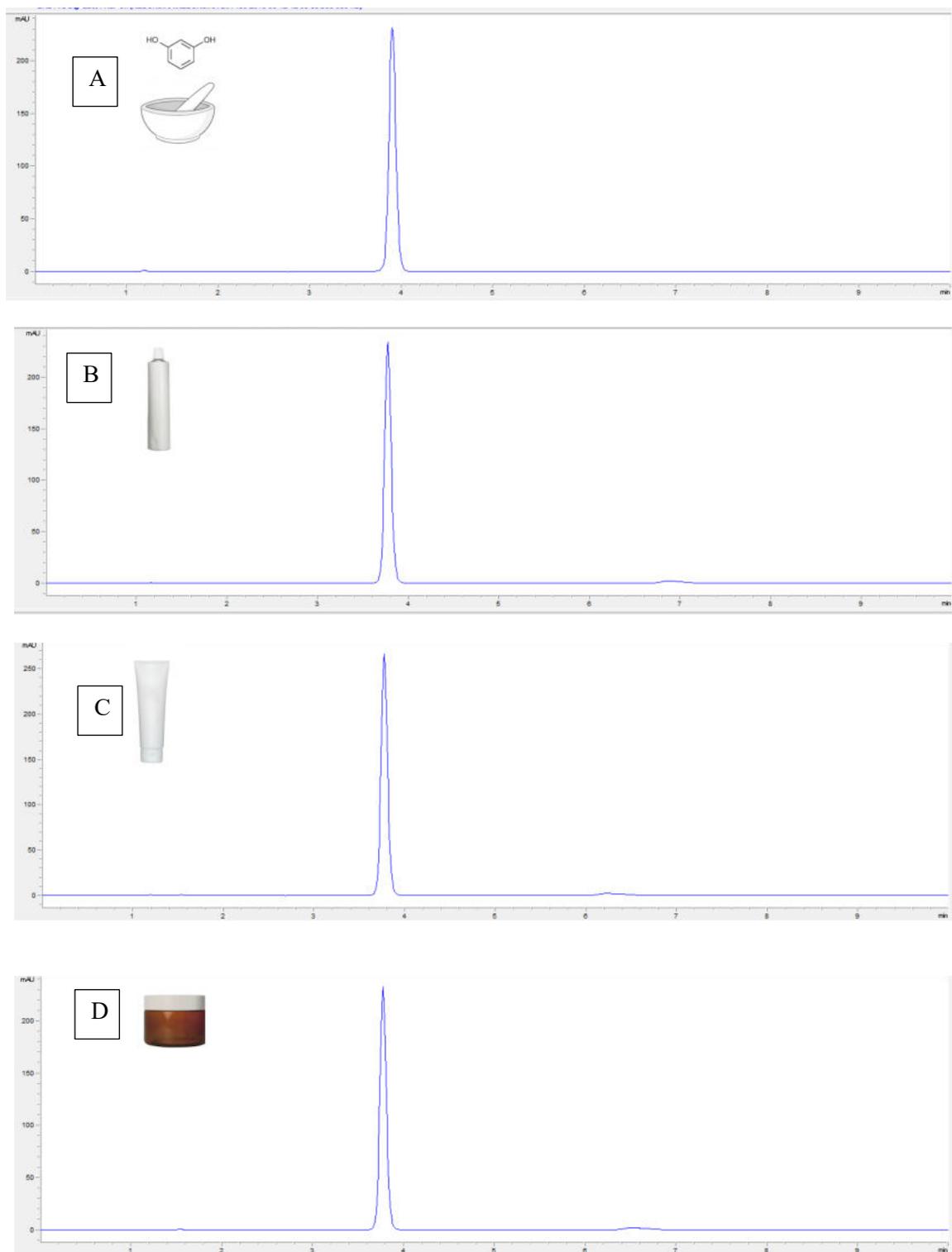
**Figura 15. Curvas de extensibilidad.** Gris, resorcinol 15% crema tras su preparación (día 0); Azul, resorcinol 15% crema envasada en tubos de aluminio barnizado tras 365 días; Verde, resorcinol 15% crema envasada en tubos de plástico tras 365 días; y naranja, resorcinol 15% crema envasado en recipientes de plástico de color topacio tras 365 días.

El análisis por HPLC no mostró una degradación de resorcinol superior al 7% en el preparado durante el año de análisis para los envases de plástico y aluminio (Figura 16). En cambio, se observó un aumento de más del 10% en la concentración de resorcinol en los envases de color ámbar a partir del octavo mes. Los cromatogramas de los días 0 y 365 (Figura 17) no mostraron nuevos picos o productos de degradación. Esto puede confirmarse por los resultados de las condiciones de estrés comentadas en el análisis de HPLC.

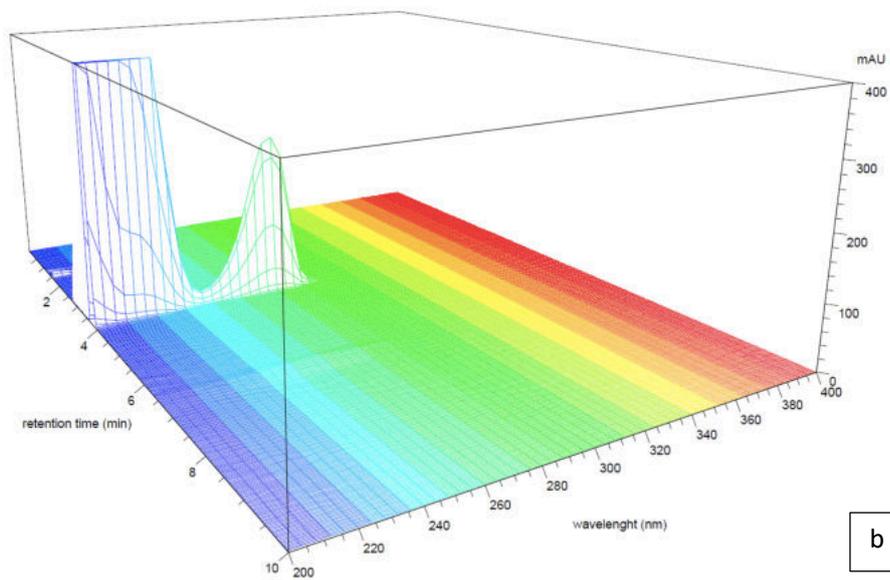
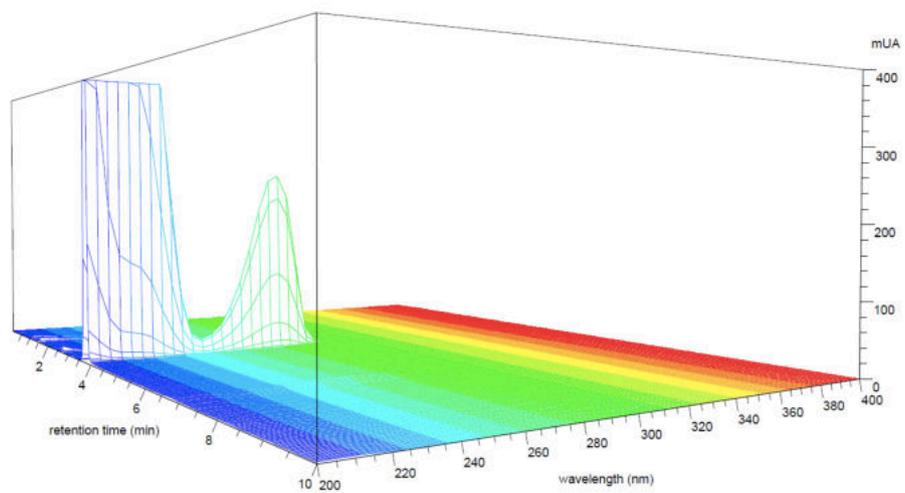
Tras analizar los espectros tridimensionales, no se observaron productos de degradación en todo el espectro ultravioleta en el día 365 (Figura 18). No hubo compuestos que se absorbieran en el mismo tiempo de retención que el resorcinol.



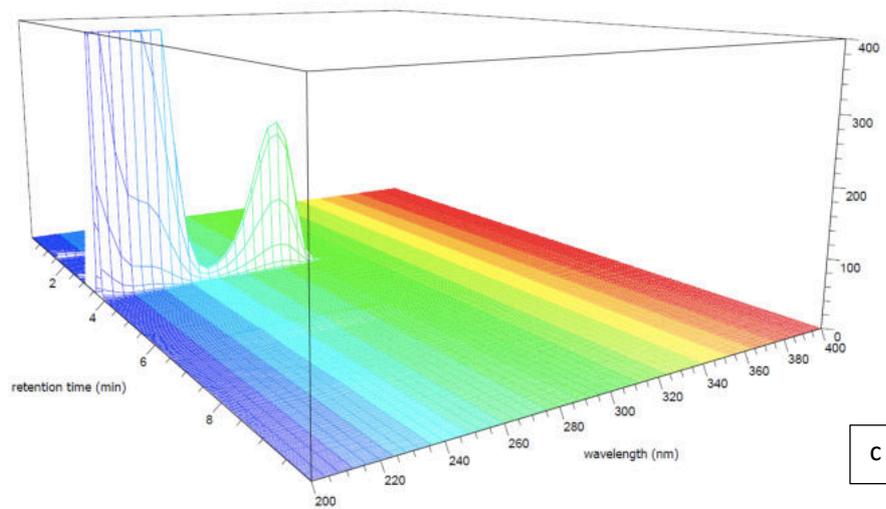
**Figura 16. Evolución en la concentración de resorcinol determinada por HPLC.** Duración del análisis, 12 meses. Azul, tubos de plástico; verde, tubos de aluminio; y amarillo, contenedores de plástico topacio.



**Figura 17. Cromatogramas de la formulación de resorcinol al 15% diluida en la fase móvil hasta 150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de concentración teórica a diferentes temporalidades. (A) día 0, (B) día 365 en el envase de aluminio, (C) día 365 en el envase de plástico y (D) día 365 en el envase de plástico topacio.**



b



c

**Figura 18. Análisis espectral 3D del resorcinol en el día 365.** Rango de 200-400 nm, (a) Tubos de aluminio barnizado, (b) Tubos de plástico, (c) Envases de plástico topacio.

### 5.1.6 Estabilidad microbiológica

Para el acondicionamiento en tubos de aluminio testado, el recuento de microorganismos aeróbicos totales fue inferior a  $10^2$  unidades formadoras (ufc)/mL, así como el recuento total combinado de levaduras y mohos fue menor de  $10^1$  ufc/mL durante todo el periodo de estudio. Esta estabilidad microbiológica se observó tanto en los envases abiertos durante el periodo de almacenamiento como en los cerrados.

De la misma forma, se verificó la ausencia de los microorganismos especificados para preparaciones de uso tópico no estériles, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, bajo los criterios de aceptación de recuentos de colonias para microorganismos aeróbicos y anaeróbicos.

Los resultados de los recuentos y análisis de ausencia de microorganismos especificados quedan recogidos en la Tabla 12.

Debido a los malos resultados observados durante el control organoléptico y de extensibilidad, solo se finalizaron los estudios microbiológicos para el producto en envases de aluminio barnizado.

	Día 0			Día 30			Día 90			Día 120			Día 180			Día 270			Día 365		
	ABIERTO			ABIERTO			ABIERTO			ABIERTO			ABIERTO			ABIERTO			ABIERTO		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
RTMA				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RTCHL				0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prueba de ausencia																					
<i>P. aeruginosa</i>				OK	OK	OK															
<i>S. aureus</i>				OK	OK	OK															
	CERRADO			CERRADO			CERRADO			CERRADO			CERRADO			CERRADO			CERRADO		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
RTMA	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RTCHL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prueba de ausencia																					
<i>P. aeruginosa</i>	OK	OK	OK																		
<i>S. aureus</i>	OK	OK	OK																		

**Tabla 12. Recuento de colonias y test de ausencia de microorganismos específicos de resorcinol 15% o/w envasado en tubos de aluminio barnizado.**

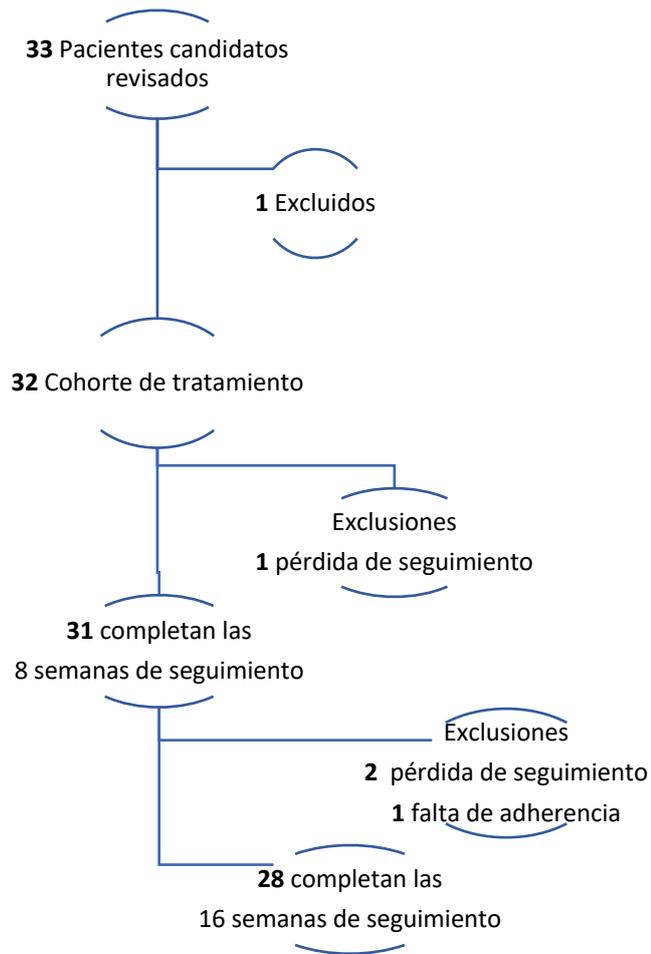
## 5.2. FASE II: ESTUDIO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO

### 5.2.1. Disposición de los participantes y características basales.

Un total de 32 pacientes fueron reclutados en las consultas de dermatología y farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena. Durante el screening, un único paciente resultó excluido de entre los pacientes candidatos. El motivo de la exclusión su edad (<18 años) en el momento de la visita de inclusión y firma del consentimiento informado. Los 32 paciente se incluyeron en la cohorte del estudio y recibieron crema de resorcinol al 15% cada 12 horas como monoterapia durante 16 semanas. Estos 32 pacientes recibieron al menos un mes de tratamiento y fueron los considerados para el análisis de eficacia por intención de tratar y para el análisis de seguridad.

Como se describe en la Figura 19, el 87,5% (n=28) de los pacientes completaron el estudio. Las principales pérdidas de seguimiento fueron debidas a una pérdida de seguimiento, tanto para la realización del seguimiento clínico, como del ecográfico, y en una ocasión por pérdida de seguimiento en las consultas de farmacia con la consiguiente reiterada falta de recogida de medicación.

En la Tabla 13 muestra las características demográficas iniciales de los pacientes del estudio. Se observó una alta proporción de obesidad y sobrepeso (62,5%), hábito tabáquico (75%) así como un largo tiempo de evolución de la enfermedad (9,4 años [6,3 – 12,6]).



**Figura 19. Disposición de los pacientes a lo largo del estudio.**

<b>Características</b>	<b>Resorcinol<sup>1</sup>,</b>	<b>N = 32</b>
<b>Edad</b> , media, años	40,1	(35,7 – 44,4)
<b>Sexo</b> , % (n)		
Hombre	37,5% (12)	
Mujeres	62,5% (20)	
<b>IMC</b> , media, kg/m <sup>2</sup>	27,4	(25,16 – 29,6)
<25 kg/m <sup>2</sup>	37,5% (12)	
>25 kg/m <sup>2</sup>	62,5% (20)	
<b>Duración de la enfermedad</b> , media, años	9,4	(6,3 – 12,6)
<b>AN</b> , recuento	2,6	(2,0 – 3,3)
<b>Fumadores</b> , % (n)	75,0% (24)	
Cigarrillos diarios, (n)	12,8	(1,4 – 25,2)
<b>Familiares 1-2 grado con HS</b>	25% (8)	
<b>Regiones afectadas</b> , % (n)		
Ingle	43,8% (14)	
Axila	31,2% (10)	
Perineal	25,0% (8)	
Región única afectada	71,9% (23)	
<b>Clasificación Hurley</b> , % (n)		
I	53,1% (17)	
II	46,9% (15)	
<b>Comorbilidades</b> , % (n)		
Hipertensión,	21,8% (7)	
Dislipemia	18,8% (6)	
Diabetes mellitus (tipo I y II)	18,8% (6)	
Asma	9,4% (3)	
Psoriasis	12,5% (4)	
Hipotiroidismo	12,5% (4)	
Sin comorbilidad	31,2% (10)	
Dos o más comorbilidades asociadas	31,2% (10)	
<b>Tratamiento previo</b>		
Sin tratamiento	9,4% (3)	
Clindamicina tópica	71,9% (23)	
Tetraciclinas	18,8% (6)	
Clindamicina más rifampicina	34,4% (11)	
Isotretinoína	6,3% (2)	
Metformina	3,1% (1)	
Acitretina	3,1% (1)	
Levonorgestrel/Etinilestradiol	6,3% /2)	

**Tabla 13. Características basales de la cohorte de tratamiento con resorcinol 15%. <sup>1</sup> Media (IC95%); % (n). Abreviaciones: IC95, intervalo de confianza 95%; AN, número de nódulos inflamados y abscesos; IMC, índice de masa corporal.**

### 5.2.2. Resultados de eficacia y calidad de vida

En el análisis primario por intención de tratar (ITT) a las 16 semanas de tratamiento con resorcinol tópico, mostró que el 68,8% (n=22) de los pacientes lograron una respuesta clínica según los criterios HiSCR, con un 46,9% (n=15) y un 21,9% (n=7) de respuestas completas y parciales, respectivamente. El 56,3% de los pacientes (n=18) lograron una reducción de al menos el 50% del tamaño del nódulo o absceso diana (Lesión diana 50). El 65,6% (n=21) de los pacientes inscritos alcanzaron una reducción de al menos un 50% respecto al basal en la puntuación del cuestionario DLQi (DLQi-50) a las 16 semanas.

Los resultados del análisis de la variable primaria de eficacia se correlacionan con los datos obtenidos del análisis de las variables de eficacia secundarias medidas (Tabla 14). El número de lesiones, el tamaño de la lesión diana (evaluado clínicamente y por ecografía), la cuantificación de calidad de vida evaluada mediante el cuestionario DLQI y las escalas de calificación numérica para el olor, el dolor y el drenaje mostraron disminuciones clínicas y estadísticamente significativas a la semana 16 con respecto al inicio.

	<b>Basal</b>	<b>Semana 16</b>	<b>p</b>
<b>IHS4, mediana (IQR)</b>	4 (2 – 6,25)	0,5 (0 – 4)	0.005
<b>Sartorius, mediana (IQR)</b>	10 (5 – 13,25)	5 (0 - 10)	<0.001
<b>Número total de lesiones, mediana (IQR)</b>	2 (1–2)	0 (0 – 0)	<0.001
<b>Lesiones activas, (nódulos y abscesos), mediana (IQR)</b>	2 (1–2)	0 (0 – 0)	<0.001
<b>Lesión diana, mm mediana (IQR)</b>	20 (10 – 26,25)	0 (0 – 10)	<0.001
<b>Lesión diana por ecografía, mm (IC95)</b>	20 (14,25 - 34)	0 (0 – 2,33)	0.002
<b>Cicatrices, fibrosis y tractos sinuosos, mediana (IQR)</b>	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.8
<b>DLQI, mediana (IQR)</b>	16 (11 – 21)	3 (1 - 5)	<0.001
<b>NRS olor, mediana (IQR)</b>	4,5 (1,75 – 7,25)	1 (1 – 1)	<0.001
<b>NRS dolor, mediana (IQR)</b>	8 (6 – 10)	1 (1 – 2)	<0.001
<b>NRS supuración, mediana (IQR)</b>	8 (5 – 9)	1 (1 – 2)	<0.001

**Tabla 14. Medidas basales y de a la semana 16 de variables cuantitativas principales.** NRS, escala numérica analógica (numerical rating scale); DLQI, escala Dermatology Life Quality Index; IQR, rango intercuartílico; IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System.

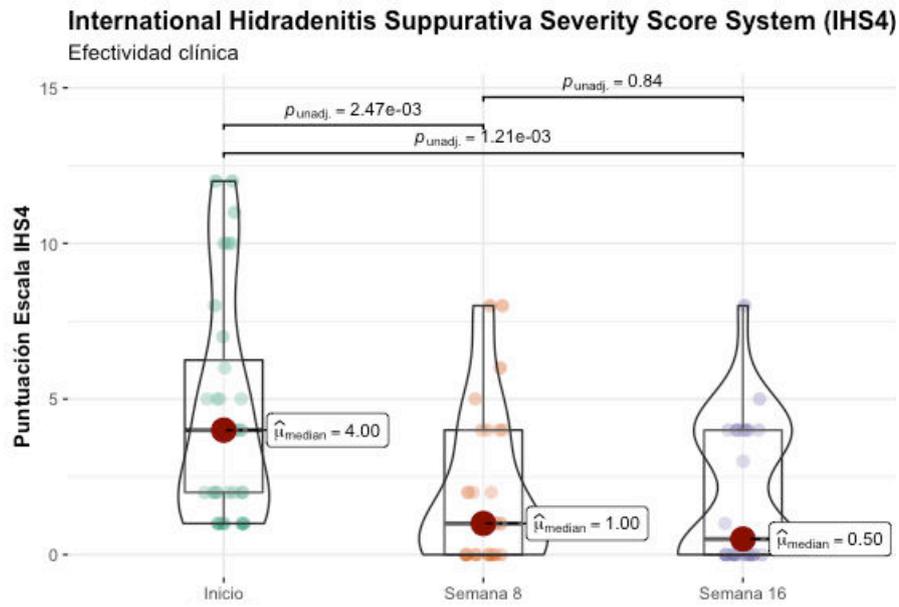


Figura 20. Análisis de la evolución temporal de la escala IHS4 durante el periodo de seguimiento. IHS4, International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System.

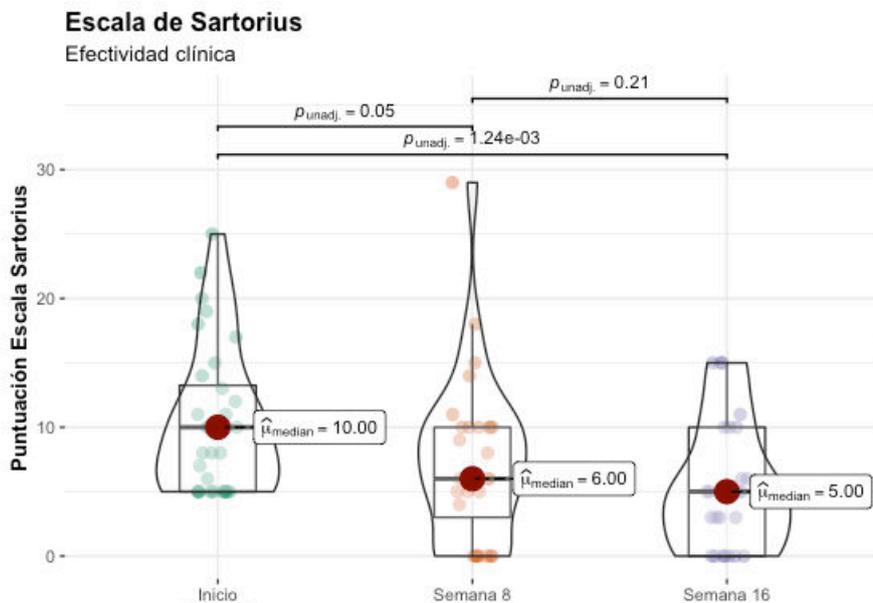


Figura 21. Análisis de la evolución temporal de la escala de Sartorius durante el periodo de seguimiento.

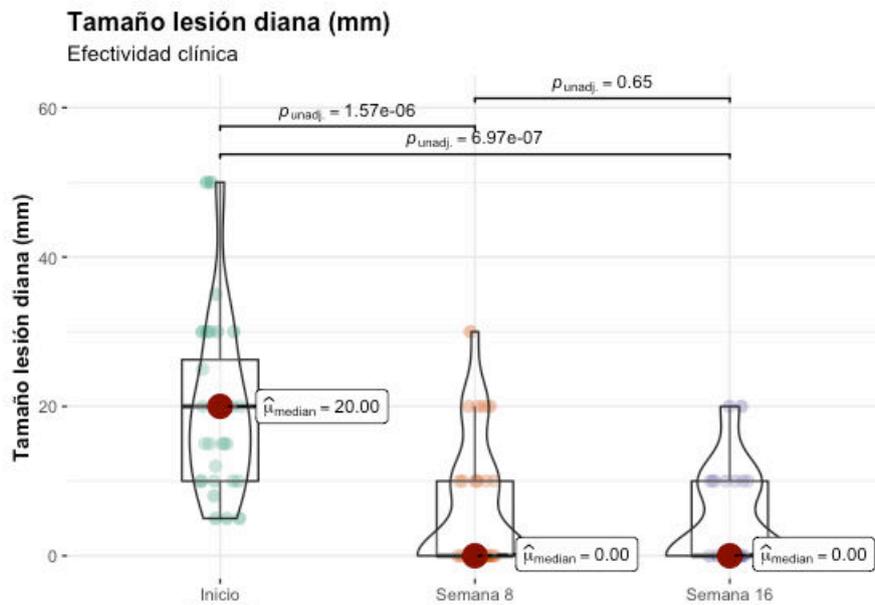


Figura 22. Análisis de la evolución temporal del tamaño de la lesión diana durante el periodo de seguimiento.

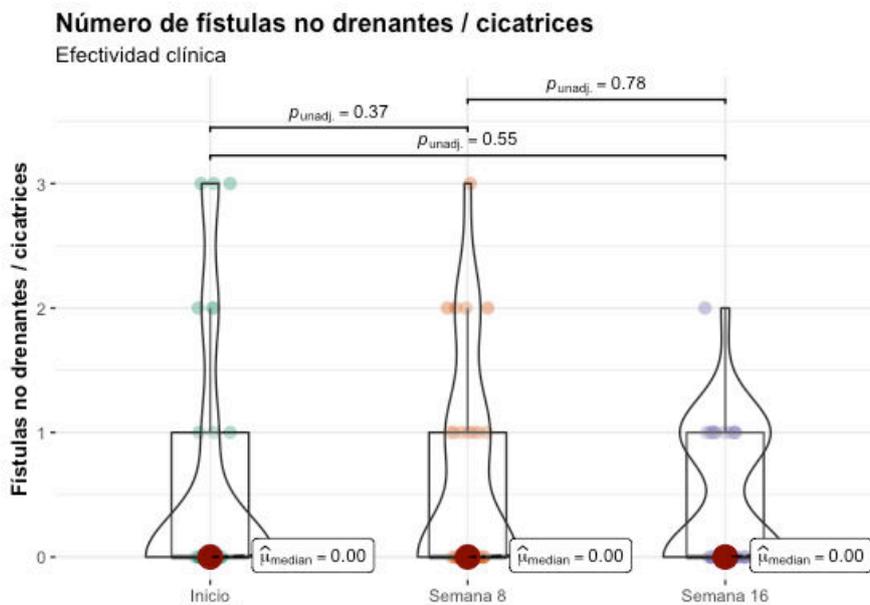


Figura 23. Análisis de la evolución temporal número de fistulas no drenantes y cicatrices durante el periodo de seguimiento.

En las Figuras 20-23 se muestra le evolución temporal de varias de las escalas y mediciones para valorar la eficacia clínica realizadas durante el periodo de seguimiento. De igual forma, las Figuras 24-27 y 28-31 muestran la evolución temporal de los parámetros ecográficos y escalas de calidad de vida respectivamente

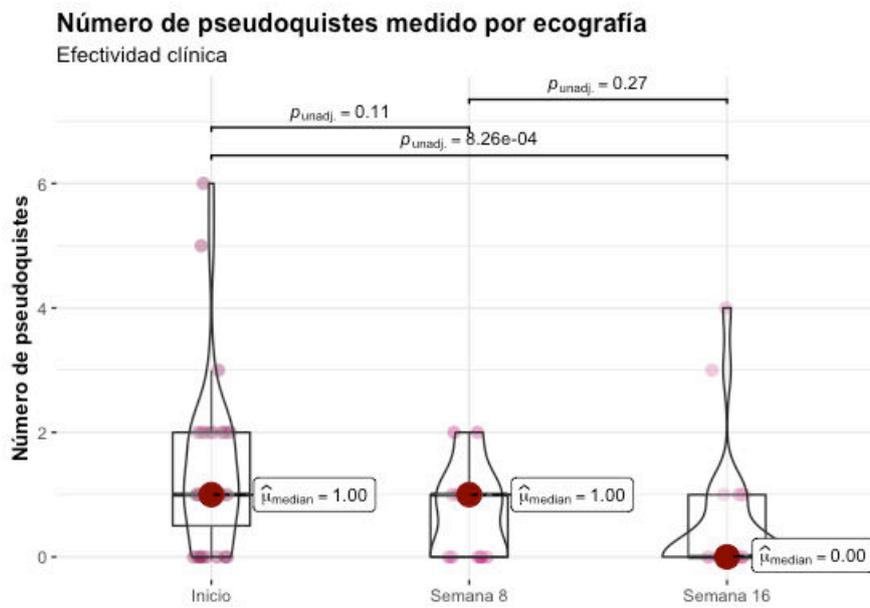


Figura 24. Análisis de la evolución temporal número de pseudoquistes reportados mediante ecografía durante el periodo de seguimiento.

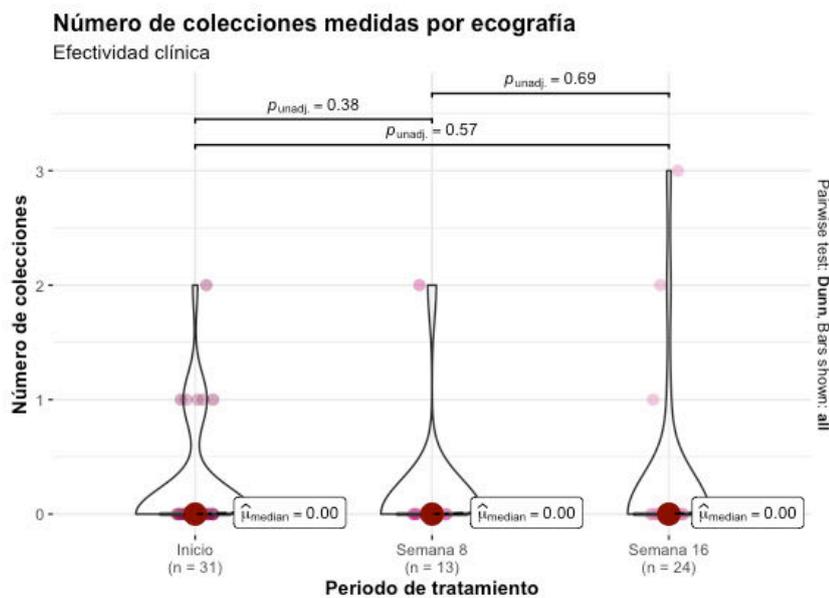


Figura 25. Análisis de la evolución temporal número de colecciones reportados mediante ecografía durante el periodo de seguimiento.

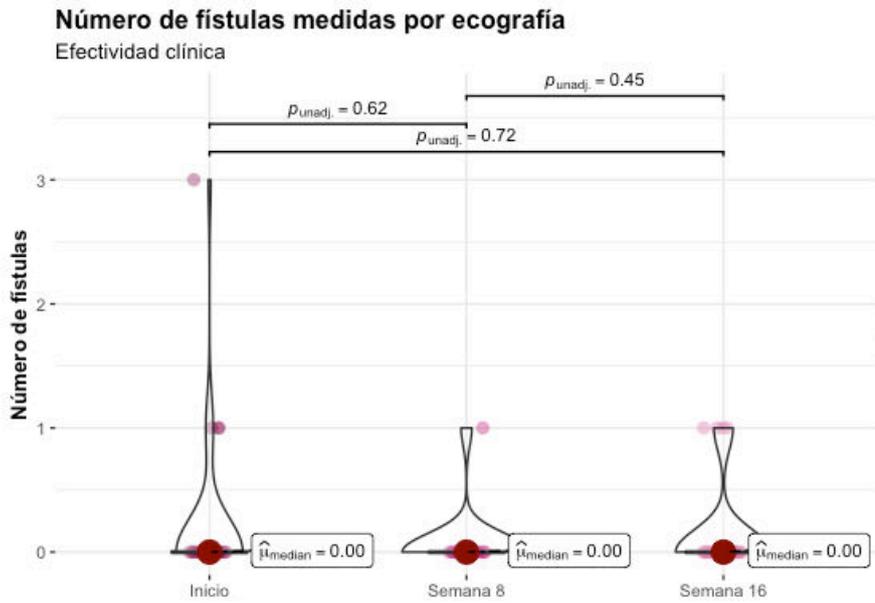


Figura 26. Análisis de la evolución temporal número de fístulas reportadas mediante ecografía durante el periodo de seguimiento.

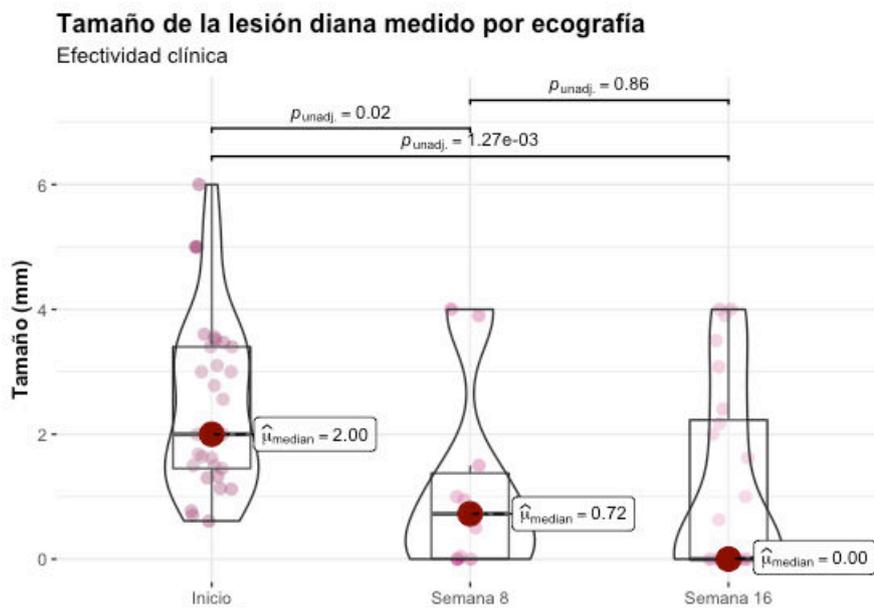
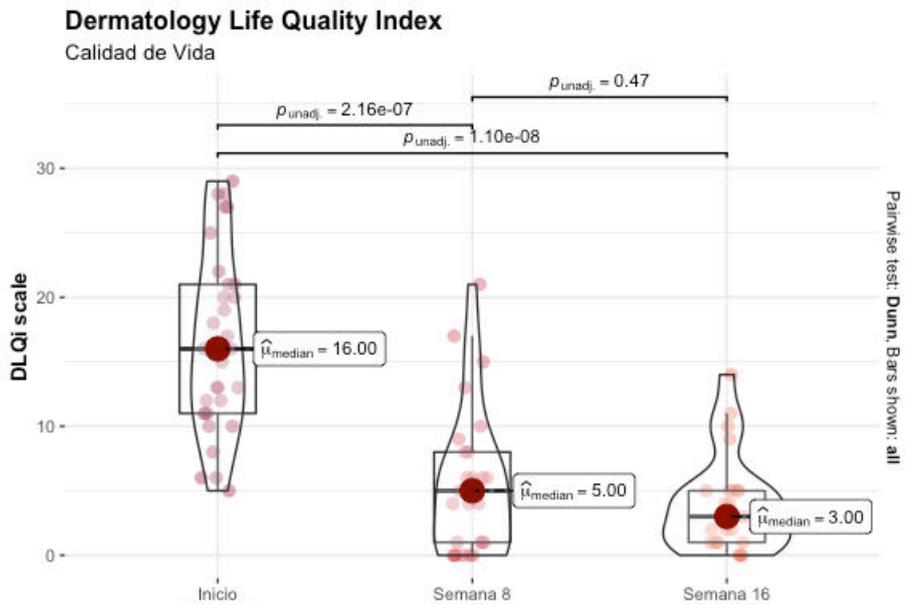
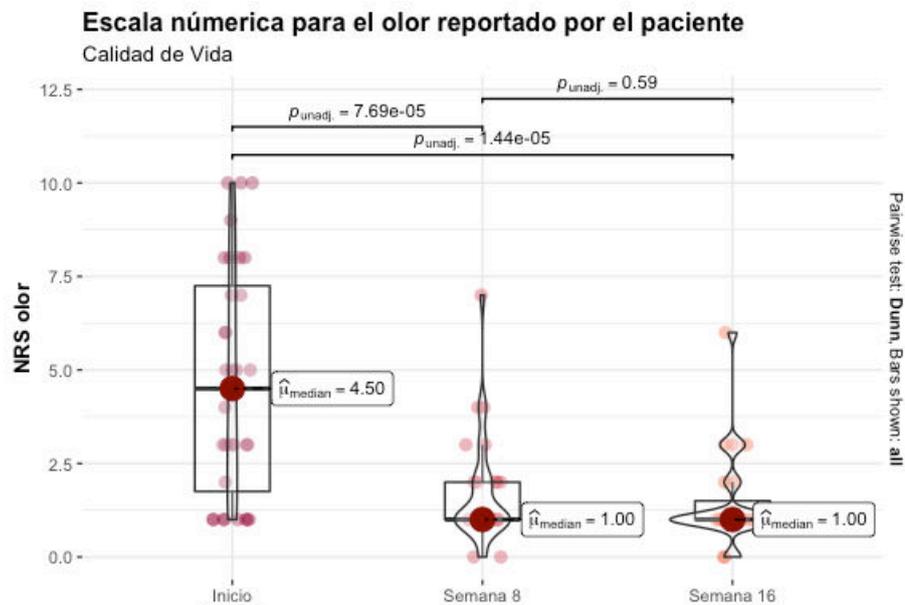


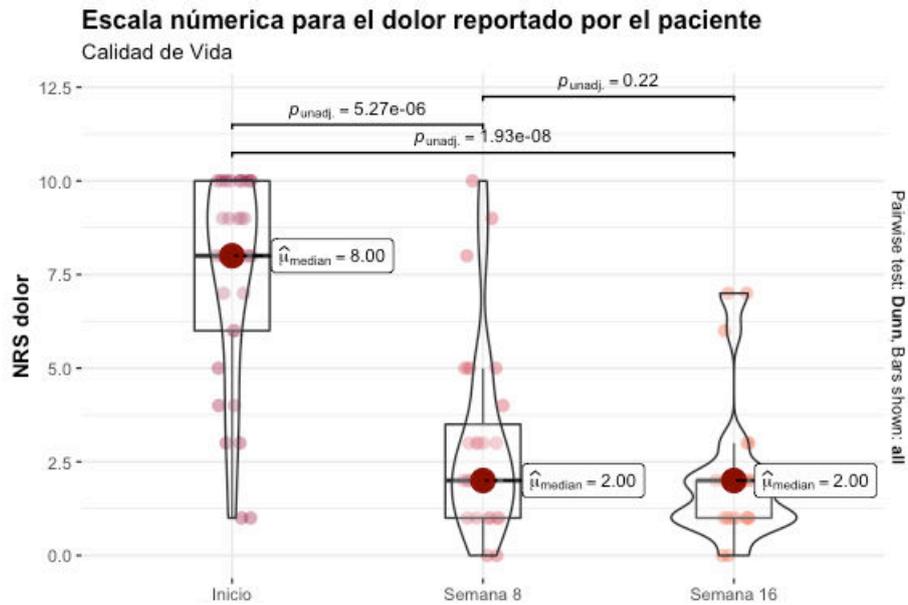
Figura 27. Análisis de la evolución temporal tamaño de la lesión diana reportadas mediante ecografía durante el periodo de seguimiento.



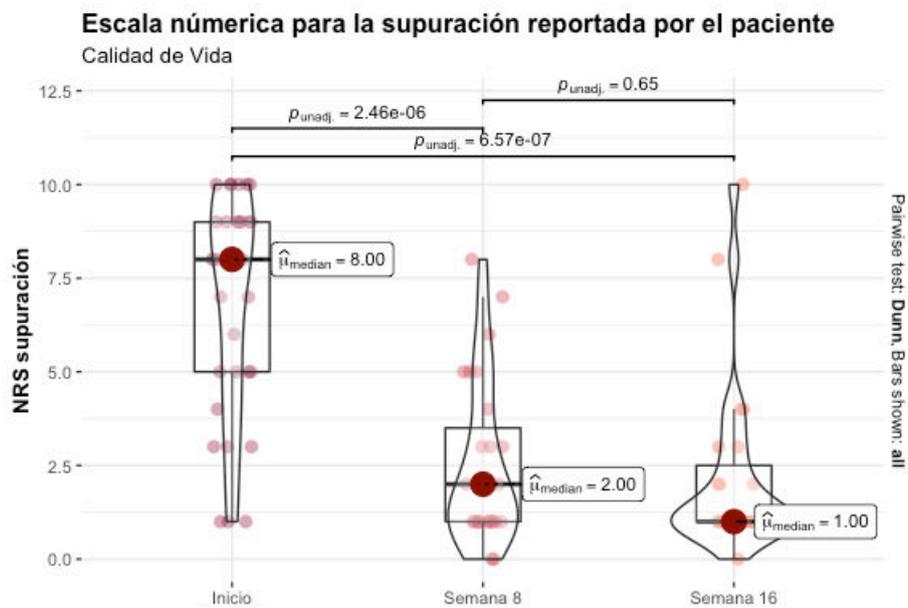
**Figura 28.** Análisis de la evolución temporal de la calidad de vida reportada por el paciente acorde a la escala DLQI durante el periodo de seguimiento. DLQI, dermatology life quality index; Valores 0 (sin ninguna afectación en la calidad de vida) – 30 (Tremendamente disminuida).



**Figura 29.** Análisis de la evolución temporal del olor de las lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. NRS, numerical rating scale; Valores 0 (sin ningún olor)– 10 (olor extremadamente desagradable).

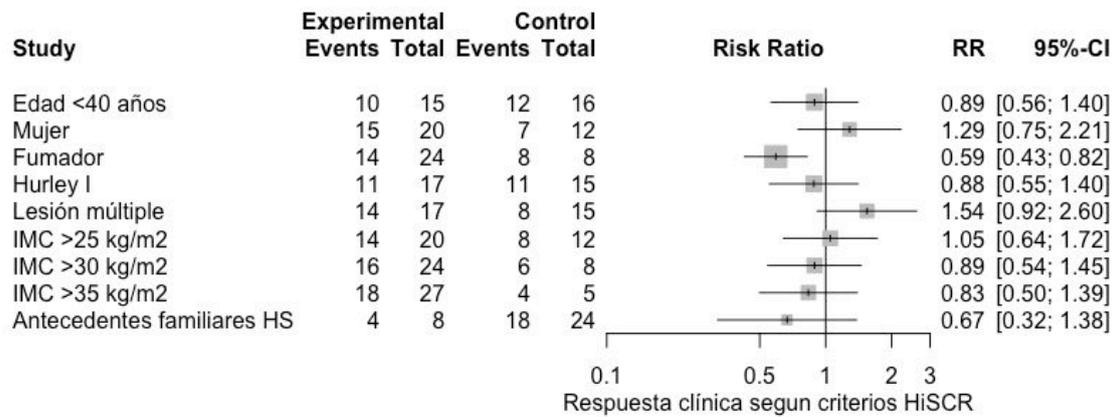


**Figura 30.** Análisis de la evolución temporal del dolor provocado por lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. NRS, numerical rating scale; Valores 0 (sin ningún dolor) – 10 (dolor extremadamente insoportable).



**Figura 31.** Análisis de la evolución temporal de la supuración de las lesiones reportado por el paciente acorde una escala de graduación numérica durante el periodo de seguimiento. NRS, numerical rating scale; Valores 0 (sin ninguna supuración) – 10 (supuración extrema).

Se incluyó un análisis exploratorio univariante, Figura 32, para correlacionar características basales de los pacientes con la respuesta clínica y seleccionar potenciales predictores de respuesta al tratamiento.



**Figura 32. Análisis univariante para la respuesta clínica por protocolo según los criterios HiSCR.**

Experimental, grupo de pacientes conformados por las características a estudio; Control, grupo de pacientes que no presentan la característica a estudiar. RR, Riesgo Relativo; 95%-CI, Intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal.

### 5.2.3. Resultados de seguridad

La incidencia de eventos Adversos (EAs) se recoge en la Tabla 15. Ninguno de los EAs observados fueron de carácter grave o prolongado y ninguno llevó a la discontinuación del tratamiento. Los EAs descritos fueron principalmente de carácter local, sin observarse alteraciones en las variables hematológicas y bioquímicas analizadas.

	<i>n</i>	<i>%*</i>
<b><i>Pacientes con al menos un EA</i></b>	14	43,8%
<b><i>Total de EAs</i></b>	23	
<b><i>EA graves</i></b>	0	
<b><i>EA que condujeron a discontinuación</i></b>	0	
<b><i>EA leves y de carácter local</i></b>	23	
<i>Descamación</i>	9	39,1%
<i>Prurito</i>	6	26.1%
<i>Escozor</i>	4	17.4%
<i>Eritema</i>	3	13.1%
<i>Hiperpigmentación</i>	1	4.3%

**Tabla 15. Resultados de seguridad.** EA, Eventos adverso, signos y síntomas que aparecieron durante el seguimiento. \*Pacientes que se incluyeron en el seguimiento, n=32.

	Rango habitual	Semana 0*, N=32	Semana 16*, N =32	p-valor**
Hemoglobina (g/dl)	12,0 - 16,0	14,47 (1,66)	14,46(1,99)	
Hematíes (10 <sup>6</sup> /μL)	4,00 - 5,50	4,88 (0,54)	4,91 (0,65)	
Hematocrito (%)	36,0 - 47,0	43,31 (9,54)	42,84 (10,84)	
Volumen Corpuscular medio (fL)	82,0 - 98,0	92,51 (5,30)	92,28 (5,60)	
Hemoglobina corpuscular media (pg)	27,0 - 31,0	29,96 (2,00)	29,96 (2,43)	
Dispersión hematíes (%)	11,0 - 15,0	13,23 (0,86)	13,51 (1,23)	
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	140 - 450	250,4 (73,2)	261,9 (81,8)	
Volumen plaquetario medio (fl)	7,5 - 11,0	11,06 (1,12)	10,80 (1,16)	
Neutrófilos absolutos (10 <sup>3</sup> /μL)	1,70 - 7,50	4,86 (1,69)	5,47 (1,79)	
Linfocitos absolutos (10 <sup>3</sup> /μL)	1,00 - 4,00	4,25 (8,40)	2,60 (1,00)	
Leucocitos recuento (10 <sup>3</sup> /μL)	4,00 - 11,00	8,38 (2,40)	8,95 (2,63)	
Eosinófilos absolutos (10 <sup>3</sup> /μL)	0,00 - 0,50	0,21 (0,09)	0,22 (0,12)	
Basófilos absolutos (10 <sup>3</sup> /μL)	0,00 - 0,20	0,05 (0,03)	0,06 (0,04)	
Monocitos absolutos (10 <sup>3</sup> /μL)	0,20 - 1,00	0,89 (1,12)	0,73 (0,30)	
Porcentaje de neutrófilos (%)	42,00 - 74,00	57,16 (9,06)	59,39 (9,92)	
Porcentaje de linfocitos (%)	16,00 - 45,00	31,47 (8,07)	29,20 (8,75)	
Porcentaje de eosinófilos (%)	1,00 - 4,00	2,54 (1,10)	2,28 (0,90)	
Porcentaje de basófilos (%)	0,00 - 2,00	0,61 (0,28)	0,65 (0,30)	
Glucosa (mg/dl)	70 - 100	96,2 (26,1)	133,2 (104,2)	
Creatinina (mg/dl)	0,70 - 1,20	0,74 (0,13)	0,75 (0,14)	
Filtrado glomerular -MDRD4, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	60 - 120	106,6 (20,4)	107,3 (5,3)	
Urea, (mg/dl)	20 - 50	31,5 (10,1)	30,4 (4,2)	
Acido úrico, (mg/dL)	2,6 - 7,2	4,75 (1,53)	4,41 (1,55)	
Alanina transaminasa (ALT) (U/L)	0 - 40	19,7 (11,0)	24,8 (14,2)	
Aspartato transaminasa (AST) (U/L)	0 - 37	22,0 (6,9)	21,3 (7,9)	
Potasio, (meq/L)	3,5 - 5,0	4,57 (0,40)	4,58 (0,30)	
Sodio, (meq/L)	135 - 145	142,0 (2,2)	139,7 (3,9)	
Calcio, (mg/dL)	8,5 - 10,5	9,28 (0,37)	9,33 (0,28)	
Tirotropina, μUI/ml	0,37 - 4,20	2,02 (1,09)	1,95 (1,35)	
Tiroxina libre, ng/dl	0,90 - 1,70	1,19 (0,17)	1,25 (0,28)	

**Tabla 16. Resultados del perfil bioquímico y hemograma.** \*Media (SD). \*\*Solo se mostró el P-valor en los casos de significación estadística positiva ( $p < 0,05$ ).



## 6. DISCUSIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo. Las manifestaciones de la enfermedad se presentan en forma de brotes recurrentes de frecuencia variable. Los síntomas durante cada episodio incluyen un aumento del dolor y de la supuración que genera una notable disminución de la calidad de vida. Finalmente, la enfermedad evoluciona hacia un estado inflamatorio crónico. Aunque la HS no se considera una infección, se cree que las bacterias desempeñan un papel en la patogénesis. Los patógenos más frecuentes en las lesiones de HS son las bacterias grampositivas, como el *Staphylococcus aureus*, los estafilococos coagulasa-negativos y el *Corynebacterium* *pp.* El proceso de inflamación da lugar a la formación de una biopelícula que estimula gravemente la respuesta del sistema inmunitario de la piel y agrava la evolución de la enfermedad. Las opciones de tratamiento para las acutelesiones incluyen antibióticos tópicos o sistémicos, corticoides intralesionales e intervención quirúrgica, con una evidencia limitada a favor de su eficacia. Debido a la recurrencia de los brotes de HS, el uso de antibioterapia se vuelve crónico. Como resultado, aumenta la virulencia microbiológica de las bacterias Gram-positivas, causando resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados, aumento de la producción de biofilm y resistencia a la erradicación del biofilm en pacientes con HS.

### 6.1. Formulación

Dada la falta de resorcinol tópico al 15% como preparado comercial, la formulación magistral es la única forma de garantizar la disponibilidad de este tratamiento para los pacientes con HS. La principal novedad de esta formulación, descrita en la Tabla 9, respecto a las utilizadas por otros autores como Boer y Jemec(49), fue la inclusión de metabisulfito sódico al 0,1% como antioxidante. Esta novedad viene promovida a raíz tratar de reducir el estrés oxidativo que sufre el principio activo. La oxidación es una de las principales vías de degradación del resorcinol según se describe en la bibliografía (48). El resorcinol requiere incluso considerarse como compuesto fotosensible. Por este motivo también, el proceso de elaboración se realiza en frío, alejado de fuentes de calor y luz directa.

A pesar de la alta solubilidad del agua del resorcinol, 1,23 g/mL, se seleccionó como base una crema de fase externa acuosa (O/W). En concreto crema lanette. Una emulsión W/O podría proteger el resorcinol contra la oxidación y facilitar la estabilidad microbiológica, sin embargo, la alta afinidad del resorcinol por las bases grasas (log POW 0,79-0,93) puede interactuar con la fase oleosa externa, interfiriendo o retrasando la absorción.

## 6.2. Estudio de estabilidad

La evaluación de la estabilidad del preparado permite el acondicionamiento y almacenamiento de la formulación en circunstancias óptimas para proporcionarla rápidamente a los pacientes. De igual forma estudiar la vida útil del medicamento de cara al paciente resulta beneficioso. En la gran mayoría de los casos, un mismo envase de 30g es suficiente para tratar lesiones leves moderadas durante varios meses y requeriría de un menor número de dispensaciones y preparaciones para tratar sus lesiones en un largo plazo de tiempo.

### Estabilidad fisicoquímica

Ni la Farmacopea Europea (Ph. Eu.), ni la española (RFE) ni la americana (USP) incluyen el resorcinol como preparado, o incluyen entre sus monografías ningún método de control de calidad fisicoquímico aplicable. La estabilidad química de la fórmula se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando el método de desarrollo y validación propia adaptado a partir de publicaciones previas (71,72). La especificidad del método HPLC propuesto queda demostrada por la pureza de los picos y el análisis espectral bidimensional y tridimensional (Figura 11). La banda de absorción máxima a 280 nm coincide con la longitud de onda establecida para el análisis. Las características analíticas obtenidas se compararon con otros métodos cromatográficos publicados como el de De AKA et al.(71) Parece que el uso de una combinación de metanol-agua en lugar de acetonitrilo-agua ofrece mejores resultados con un aumento del 71% en los platos teóricos, una disminución del 89% en el factor de cola y un %RSD similar. Además, el metanol-agua reduce el coste del análisis y el riesgo potencial de toxicidad al eliminar la exposición al acetonitrilo.

Para comprobar que este nuevo método de cuantificación fuera capaz de detectar cambios en la concentración de resorcinol y subproductos de degradación se incluyó un estudio de degradación acelerada. El estudio de degradación acelerada se basó en el artículo publicado por Ngwa et al. (67). En lugar de las condiciones establecidas por Ngwa, en emplearon unas más estresantes para la formulación con objetivo de reducir el tiempo a 72 horas. Tal y como se muestra en la Figura 13, se observó una mayor reducción cuantitativa de resorcinol en las condiciones de estrés oxidativo con peróxido de hidrógeno y en calor lo cual corrobora la vía oxidativa como principal vía de degradación del resorcinol (48).

Tras el análisis de estabilidad fisicoquímica química a lo largo de un año, la única forma de acondicionamiento que consiguió mantener los estándares durante todo el periodo de

almacenamiento a  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  fue el correspondiente a aluminio barnizado (A7-99,7% barnizado DF-6172).

En el ensayo cromatográfico no mostró ninguna pérdida ni degradación del principio activo. No se observó una cuantificación por debajo del 90% del principio activo inicial a ninguna temporalidad ni aparecieron productos de degradación en el cromatograma. Por otra parte, en la condición de plástico topacio se observó una concentración del principio activo que superó una recuperación del 110% a los 8 meses y que llegó al 116% al final del año de estudio.

En el ensayo de características organolépticas se observó un cambio de color en los materiales de plástico (polietileno de baja densidad) y plástico topacio (tereftalato de polietileno). Este viró a los 6 meses de almacenamiento de blanco/ligeramente anaranjado a naranja y marrón respectivamente. La intensidad en el color continuó creciendo hasta el marrón y marrón oscuro al final del periodo de seguimiento. Este cambio en la coloración no se correlacionó con una disminución en el principio activo inalterado ni en la aparición de subproductos de degradación de la resorcina en los cromatogramas. Este cambio de color puede tener una justificación en la oxidación de los ácidos grasos de la parte oleosa de la base Lanette. Ambas formas de acondicionamiento, las de plástico y plástico topacio permiten retener aire en su interior a medida que el producto se utiliza y en concreto, los envases de plástico topacio tienen un diámetro de casi diez centímetros, lo que genera una gran superficie de contacto con el aire del producto. Este hecho no se da en los envases de aluminio, ya que al deformarse a la vez que sale el producto envasado, no permiten que el aire ocupe el volumen de producto desplazado reduciendo así el contacto del preparado con el aire.

Durante el ensayo, se observaron cambios en la extensibilidad de los preparados envasados, especialmente relevante en los envases de plástico topacio. En comparación con la extensibilidad registrada por la crema en el día 0, se observó una disminución del 43% en la pendiente de la curva de extensibilidad en el día 365 en el caso de los envases de plástico topacio (Figura 15). Por otra parte, la disminución de la extensibilidad de la formulación en los tubos de aluminio y en los tubos de plástico fue mucho menor, con una variación inferior al 2,5% y al 8,8%, respectivamente. Esta reducción de la extensibilidad encontrada en los envases de plástico topacio se relacionó con un aumento de la viscosidad aparente. Esta disminución de la extensibilidad puede deberse a la evaporación del agua. Además del contenido hídrico propio de la crema Lanette, la formulación contiene una alta proporción de agua libre añadida (15%) lo que la hace muy sensible a procesos de evaporación. El aumento de la concentración de resorcinol observado en la condición de envasado en frascos de plástico topacio antes mencionada y la ausencia de productos de degradación apoyan la explicación de la evaporación. Como consecuencia de esta reducción en la extensibilidad, y por ende, en la viscosidad, la

absorción puede verse comprometida. La alta proporción lipófila restante del preparado puede ejercer un secuestro del principio activo, ya que el resorcinol principalmente es un compuesto bencénico. El aumento de la concentración de resorcinol por unidad de peso en la crema como motivo de la evaporación del agua puede concurrir en un mayor efecto peeling de la formulación y correlacionado con esto con mayores incidencias de efectos adversos cutáneos como escozor, prurito y eritema. Igualmente, la aplicación sobre la piel puede resultar difícil y demasiado untuosa de desagradable al tacto. Esta sensación desagradable que podría incurrir negativamente en la adherencia del paciente al tratamiento.

### Estabilidad microbiológica

La presencia de ciertos microorganismos y/ elevadas cargas de estos en las preparaciones no estériles pueden disminuir la actividad terapéutica del producto o incluso eliminarla por completo. Esto constituye un riesgo potencial para el paciente.

Tras la elaboración y durante el periodo de almacenamiento del preparado, los fabricantes deben garantizar una concentración microbiana reducida en las formas farmacéuticas terminadas mediante la aplicación de directrices actuales sobre las Buenas Prácticas de Fabricación durante la fabricación, la conservación y la distribución de las preparaciones farmacéuticas.

En España, el control microbiológico de los productos no estériles está reglado según los métodos descritos en los capítulos 2.6.12 y 2.6.13 de la Farmacopea Europea y Real Farmacopea Española. Posteriormente, en el capítulo 5.1.4 se presentan los criterios de aceptación aplicables a los productos farmacéuticos no estériles en función de los resultados del recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT) y del recuento de levaduras y mohos totales (RLMT).

Tal y como se describió en la Tabla 8, los preparados no estériles de uso cutáneo deben asegurar un RMAT inferior a  $10^2$  UFC/mL y  $10^1$  RLMT junto a ausencia de *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Durante el desarrollo del ensayo de estabilidad microbiológica, se realizó un ensayo de idoneidad del método de recuento, control negativo y de fertilidad de los medios. En este ensayo de idoneidad, nos encontramos la necesidad de aumentar la dilución de la muestra resorcinol crema 15% de 1:10 inicialmente a 1:1000. Esto se debió a la ausencia de crecimiento de las cepas control a altas concentraciones de resorcinol, lo cual sirve de confirmación del efecto antiséptico del resorcinol. Este favorece per se la estabilidad microbiológica al inhibir el crecimiento bacteriano.

Debido a las diluciones necesarias para neutralizar el poder antiséptico del resorcinol y permitir el correcto crecimiento de los microorganismos en los medios, solo se consideró

inestabilidad microbiológica de observarse un recuento superior a expuesto en la Ph. Eur. en al menos dos de tres replicas por condición. Esto permitió reducir el sesgo de aceptar como inestabilidad microbiológica contaminaciones dadas durante los cultivos.

El resorcinol tópico 15% según la formulación descrita y acondicionado en tubos de aluminio alcanzó la estabilidad microbiológica al día 365 en las condiciones de almacenamiento para tubos de aluminio según la Ph. Eur. y la RFE. Esto se observó tanto en los envases precintados como en aquellos en los que se simuló un uso diario.

### 6.3. Fase II: estudio clínico post-autorización de seguimiento prospectivo

El estudio clínico del resorcinol tópico 15% para el tratamiento de la hidradenitis supurativa se realizó en pacientes tanto naive como de segunda línea y posterior. En el estudio, los pacientes reclutados según los criterios de inclusión y exclusión presentaron unas características muy similares a los descritos por los estudios epidemiológicos de la hidradenitis supurativa. La población incluida, se definió como una cohorte joven, de unos 40 años de promedio y una proporción desbalanceada de hombres y mujeres, encontrándonos acorde a su mayor prevalencia, casi el doble de mujeres que hombres en rango a lo descrito por estudios previos (5).

El sobrepeso-obesidad y el hábito tabáquico ampliamente descritos en los estudios epidemiológicos (24,29–31) como factores predisponentes y exacerbantes de la enfermedad también estuvieron ampliamente representados en nuestra población de estudio. El 62,5% de los pacientes incluidos presentó un IMC  $\geq 25$  y la tasa de fumadores activos fue del 75% con un consumo promedio de más de 12 cigarrillos al día.

Se observó una media de 9,4 años (IC95 6,3 – 12,6) de tiempo de evolución de la enfermedad previa a su inclusión en el estudio. Muchos de estos pacientes sin recibir un tratamiento dirigido o un diagnóstico adecuado. Esto concuerda por lo descrito en la bibliografía de una alta demora diagnóstica y de tratamiento, estimándose actualmente un retraso medio en el diagnóstico de la HS desde la aparición de las primeras lesiones de 7 años (17)

En los pacientes que recibieron tratamiento previo, los antibióticos tópicos y orales se encontraron entre los tratamientos de mayor prevalencia. Esto, es una imagen en una muestra de nuestra propia población Andaluza del riesgo de seleccionar cepas multirresistente con el tiempo, tal y como describe Fischer AH et al. (73).

Por otra parte, las comorbilidades asociadas destacaron la obesidad, la diabetes, la hipertensión, el asma y la psoriasis. Muchas de estas patologías comparten un componente etiopatogénico inflamatorio crónico pudiendo encontrarse relacionadas entre sí.

Los pacientes incluidos se distribuyeron de forma homogénea entre pacientes con HS leve y moderada (Hurley I y II). Las principales localizaciones de las lesiones fueron ingles, axilas y zona perineal. Prácticamente, a pesar de que la bibliografía no se encontraron lesiones fuera de las zonas intertriginosas (5).

## Eficacia y calidad de vida

El análisis de la variable objetivo principal, evaluado por intención de tratar, nos mostró que el 68,8% de los pacientes lograron una respuesta clínica según los criterios de HiSCR tras 16 semanas de tratamiento. De igual forma, el 46,9% de los pacientes presentó una respuesta clínica completa.

Estos datos son similares a los encontrados por Molinelli E. et al. (63) en su cohorte italiana. En ella (63), hallaron una respuesta clínica del 85,2% en pacientes tratados con resorcinol 15% cada 24h durante 12 semanas. Existen notables diferencias entre su población de estudio y nuestra cohorte que pueden justificar esta diferencia en la tasa de respuesta clínica. Concretamente, la principal de ellas es la mayor prevalencia de fumadores en nuestra cohorte (75% vs 50,8%). El hábito tabáquico tiene un efecto proinflamatorio crónico agravante de la HS debida a la estimulación por parte de la nicotina de la producción de IL-10 (29). El segundo factor diferenciador fue una mayor proporción de pacientes diabéticos en nuestra cohorte de seguimiento (18,8% vs 0%). La diabetes mellitus, en especial la tipo 2 no controlada, se ha relacionado en estudios epidemiológicos como factor de correlación de biomarcadores inflamatorios elevados (74) que también puede ejercer de exacerbantes de la HS.

La tasa de respuesta clínica observada según los criterios HiSCR se corroboró analizando de forma secundaria la evolución en otras variables clínicas como la IHS4 y el Sartorius Score. No se observó efecto alguno del resorcinol sobre las fístulas y cicatrices existentes en el momento del inicio de tratamiento, tal y como describe Pascual et al.(62). Respecto a la influencia del resorcinol en fístulas y cicatrices hay que tener en cuenta un posible sesgo de selección ya que existió una baja prevalencia de fístulas/cicatrices por ser pacientes con HS leve-moderada. Molinelli et al.(63) también analizó el efecto del resorcinol sobre los tractos fistulosos, encontrando una disminución del tamaño y el grosor, pero no en su número en las semanas 4 y 12 de tratamiento. Del mismo modo, no se observó ningún efecto sobre el número colecciones medidas mediante ecografía.

Prácticamente la totalidad de las lesiones diana (definidas como la lesión de mayor tamaño objetivada en la visita de screening) desaparecieron durante el tratamiento o redujeron

su tamaño más del 50%. Esto se observó tanto en el seguimiento clínico como en el ecográfico y se alcanzó de forma precoz a la temporalidad objetivo.

En términos de calidad de vida, se observa que el tratamiento con resorcinol tópico influye positivamente en ella en los pacientes con HS leve-moderada. Esta mejoría se observa tanto en el cuestionario específico autodeclarado Dermatology Life Quality Index (DLQI) como en las escalas numéricas analógicas sobre el dolor, olor y supuración de las lesiones. Esta mejoría correlaciona directamente con la disminución significativa del número y el tamaño de las lesiones activas (nódulos y abscesos). El dolor y el prurito han sido las variables se han identificado con mayor impacto en la calidad de vida (75). El dolor asociado parece estar relacionado con la inflamación crónica de la lesión, empeorando durante los periodos de mayor actividad de las lesiones(75). Reducir el dolor es fundamental ya que impacta directamente en aspectos cotidianos como el sueño y la vida sexual de los pacientes. El dolor tiene un gran impacto social en los pacientes trascendiendo a su salud mental. Dado que la enfermedad afecta principalmente a personas jóvenes en edad laboral, esta merma en la calidad de vida se asocia a un alto nivel de absentismo laboral (15,34,75,76). Por otra parte, mejoría en los parámetros de olor y supuración de las lesiones ayuda a estabilizar la enfermedad en el círculo social del paciente. De forma general, los pacientes se acostumbran a la supuración y al mal olor de las lesiones con el tiempo, pero no lo reflejan así sus parejas y familiares, pudiendo derivar en comportamientos que estigmaticen y aíslen al paciente causando problemas sociales laborales y personales(77).

Cuando analizamos la evolución temporal de las variables de eficacia clínica del tratamiento, encontramos de forma mayoritaria que la mejoría respecto al estadio inicial en las escalas se produce en las primeras 8 semanas de tratamiento y dicho efecto se mantiene hasta la semana 16. De igual forma se observa que la mejoría en las variables de calidad de vida reportada por el paciente se produce de forma temprana, a las 8 semanas de tratamiento y manteniéndose hasta la semana 16. Si bien hay que destacar, que no se observó un cambio significativo en los pseudoquistes medidos por ecografía hasta la semana 16.

Los pacientes no fumadores mostraron tasas de respuesta clínica significativamente mayor en el análisis por protocolo realizado adhoc (Figura 32). Este resultado apoya la justificación de que la menor tasa de respuesta observada frente al estudio de Molinelli et al. (63) puede estar relacionada con una mayor proporción de fumadores activos. No se encontraron otros subgrupos que presentaran diferencias en la tasa de respuesta al tratamiento.

La cohorte descrita por Molinelli et al.(63), fue comparada posteriormente en un estudio retrospectivo(78) frente a un grupo control al que se le administró clindamicina tópica 1% durante 12 semanas. Aquí, se encontró superioridad en el tratamiento con resorcinol (85,2% respuesta según criterios HiSCR frente a una tasa de respuesta del 52% en el caso de la clindamicina tópica 1% [p < 0,001]). Teniendo en cuenta estos resultados, cabe destacar es valorable introducir el resorcinol 15% tópico como tratamiento de elección de primera línea en el tratamiento de la HS leve-moderada. Los antibióticos, deberían plantearse solo en las situaciones clínicamente necesarias, con objetivo de reducir la aparición de resistencias intralesionales, como han constatado Betolli et al. Fischer et al. y Hessam et al. en sendos estudios (73,79,80).

### Seguridad y eventos adversos

La mitad de los pacientes incluidos en la cohorte de seguimiento presentaron eventos adversos (EA) a nivel local. Todos los EA notificados fueron de carácter leve y autolimitados. En ningún caso provocaron la interrupción del tratamiento. La sensación de prurito y de descamación en la zona de aplicación fueron los EAs más frecuentes durante los primeros días de tratamiento, desapareciendo al cabo de las primeras semanas 2-3 semanas de tratamiento. No se observó hiperpigmentación cutánea en ningún paciente durante el tiempo de seguimiento. Esto concuerda con las propiedades fisicoquímicas del resorcinol y lo descrito en poblaciones anteriores(49,62,63,65).

En dos casos, por prurito y escozor intenso, se indicó disminuir la aplicación a una vez al día alternando con una crema hidratante de carácter emoliente para volver a la pauta completa posteriormente (una aplicación cada 12h). En ambos casos se obtuvieron resultados muy satisfactorios permitiendo restaurar la pauta posológica completa en menos de una semana.

La disfunción tiroidea y metahemoglobinemia (48,65) se ha descrito en usos prolongados de preparados de alta concentración de resorcinol (30-50%). Se realizó un seguimiento exhaustivo de la función tiroidea a través de la monitorización de la tiroxina y tirotrópina sin observarse cambios significativos en el perfil de los pacientes. No se observaron signos clínicos compatibles con metahemoglobinemia adquirida durante el seguimiento de los pacientes.

No se observaron otros eventos adversos inesperados o en una proporción inesperada en comparación a otros estudios publicados sobre la utilización del resorcinol tópico al 15% en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (48,63,65).

El perfil bioquímico y hematológico mostrado en la Tabla 16 no mostró diferencias relevantes ni estadísticamente significativas entre el control previo al inicio de tratamiento con resorcinol y el realizado la semana 16.

#### 6.4. Limitaciones del estudio

Durante el desarrollo de este proyecto nos encontramos diferentes limitaciones tanto en la fase de desarrollo galénico y estudio de estabilidad como en la parte clínica. Durante el estudio fisicoquímico, la reología del compuesto no pudo determinarse mediante un viscosímetro. Para paliar esta limitación se utilizó el índice de extensibilidad, procedimiento descrito en el Formulario Nacional (PN/L/CP/003/00) (69) para aproximar los cambios de viscosidad durante el almacenamiento. La determinación del índice de extensibilidad supone una ventaja adicional, ya que el procedimiento es bastante sencillo, permitiendo implementarse como control de calidad en cualquier farmacia formulista u hospital.

Otra de las limitaciones que afectó a la fase clínica fue el propio diseño del estudio. Se dispuso un estudio piloto de seguimiento prospectivo de la formulación en un único centro, limitando así la cohorte a pacientes residentes en Andalucía y más concretamente Sevilla. La limitación a la ubicación geográfica de la población estudiada genera potenciales sesgos de selección a la hora de extrapolación de los resultados.

El diseño del estudio contempla una cohorte de 40 pacientes que casi cuadriplica la presentada inicialmente por Boer y Jemec en su estudio, a pesar de esto continúa siendo un número de pacientes limitado. Esto podría justificarse citando la baja prevalencia de la enfermedad según estudios occidentales, donde recientemente se estima una prevalencia del 0,4% (2). No disponer de un grupo comparador limita el cotejar el tratamiento frente a otras alternativas de forma directa, pero debido a la baja prevalencia de la enfermedad, no resultó posible un diseño de reclutamiento en un único centro se reclute el número de pacientes necesarios para formar un grupo control y un grupo de estudio que contenga un número de casos representativo. No hubo enmascaramiento entre la variable independiente y la variable dependiente, ya que la única cohorte de seguimiento fue la de pacientes tratados con resorcinol 15% tópico.

El tiempo de seguimiento fue otra limitación del estudio. Estos datos deben completarse con un corte a mayor temporalidad, superior a un año para poder valorar el impacto del tratamiento en el largo plazo.

Por último, he de mencionar que la etapa final del reclutamiento se vio afectada por la pandemia COVID-19, que no permitiendo alcanzar el número de pacientes objetivo de 40, quedando finalmente la misma limitada a 32.

## 7. CONCLUSIONES

1. El desarrollo de una formulación de resorcinol tópico 15% fue viable. Los procedimientos y materias primas que se requieren para su elaboración son sencillos y de fácil obtención. Esto permite que la fórmula pueda ser preparada en casi cualquier laboratorio de formulación magistral.
2. Se ha desarrollado con éxito un método isocrático de análisis mediante HPLC para el control de calidad de la formulación tópica de resorcinol. Este método rápido, preciso y específico, fue desarrollado y validado de acuerdo con las directrices ICH Q2(R1).
3. Los análisis fisicoquímicos y microbiológicos mostraron la estabilidad de la fórmula propuesta de resorcinol tópico al 15% durante un período de 12 meses, envasada en barniz de aluminio A7-99,7% DF-6172 y almacenada a  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ .
4. El resorcinol tópico al 15% es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento en monoterapia de pacientes con HS leve-moderada, siendo una interesante alternativa que permitiría reducir el consumo de antibióticos.
5. El perfil de seguridad del resorcinol tópico 15% es aceptable, siendo la totalidad de eventos adversos observados de carácter leve y autolimitado. No se observó la presencia de metahemoglobinemia ni disfunción tiroidea.
6. Los pacientes tratados experimentan una mejora de la calidad de vida gracias a una reducción significativa del número y el tamaño de las lesiones, así como una mejora de otras características clínicas.
7. Pacientes fumadores, parecen presentar un perfil de eficacia menor al tratamiento con resorcinol. Incidir en cambios del estilo de vida, como la reducción de peso y el cese del hábito tabáquico siguen siendo un escalón fundamental en el tratamiento de estos pacientes.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9–16.
2. Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatology.* 2021;157(8):924–31.
3. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology.* 2015;231(2):184–90.
4. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017 Nov;318(20):2019–32.
5. Nguyen T V., 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 Dermatology Venereol.* 2021;35(1):50–61.
6. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* [Internet]. 2016;34(1):29–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.08.010>
7. Ardon CB, Prens EP, Fursted K, Ejaz RN, Shailes J, Jenssen H, et al. Biofilm production and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from Hidradenitis Suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):170–7.
8. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):1–5.
9. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas dermo-sifiliográficas* [Internet]. 2015;106(9):703–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731015002896>
10. Lapins J, Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. 2015;619–44.
11. 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* [Internet]. 2015;43(1):34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.12.005>
12. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa.

- Nat Rev Dis Prim. 2020;6(1).
13. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Balato N, Fabbrocini G, Monfrecola G. Hidradenitis suppurativa : from pathogenesis to diagnosis and treatment. 2017;105–15.
  14. Onderdijk AJ, Van Der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(4):473–8.
  15. Alavi A, Farzanfar D, Rogalska T, Lowes MA, Chavoshi S. Quality of life and sexual health in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Women’s Dermatology [Internet].* 2018;4(2):74–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.10.007>
  16. Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions. *Br J Dermatol.* 2010 Jul;163(1):102–6.
  17. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. Vol. 173, *The British journal of dermatology.* England; 2015. p. 1546–9.
  18. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. Phenotypic heterogeneity implies heterogeneous pathogenic pathways in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* 2015 May;24(5):338–9.
  19. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):1309–18.
  20. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506–11.
  21. Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. Vol. 134, *Annales de dermatologie et de venereologie.* France; 2007. p. 173–4.
  22. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1401–9.
  23. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR ( Hidradenitis Suppurativa Clinical Response ): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. 2016;989–94.

24. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;82(5):1045–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
25. List EK, Pascual JC, Zarchi K, Nürnberg BM, Jemec GBE. Mast cells in hidradenitis suppurativa: a clinicopathological study. *Arch Dermatol Res*. 2019 May;311(4):331–5.
26. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018;9(December):2965.
27. Marcos T, Ruiz-Martín V, De La Puerta ML, Trinidad AG, Rodríguez MDC, De La Fuente MA, et al. Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 inhibition of T-cell receptor signaling depends on its SH3 domain. *FEBS J*. 2014;281(17):3844–54.
28. Starnes TW, Bennin DA, Bing X, Eickhoff JC, Graf DC, Bellak JM, et al. The F-BAR protein PSTPIP1 controls extracellular matrix degradation and filopodia formation in macrophages. *Blood*. 2014 Apr;123(17):2703–14.
29. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831–9.
30. Zong D, Liu X, Li J, Ouyang R, Chen P. The role of cigarette smoke-induced epigenetic alterations in inflammation. *Epigenetics and Chromatin* [Internet]. 2019;12(1):1–25. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0311-8>
31. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596–601.
32. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):596–601.
33. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2017;232(6):687–91.
34. Matusiak Ł, Szczęch J, Kaaz K, Lelonek E, Szepietowski JC. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):191–4.
35. Nielsen RM, Lindsø Andersen P, Sigsgaard V, Theut Riis P, Jemec GB. Pain perception in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Jan;182(1):166–74.
36. Aarts P, Aitken JJ, Van Straalen KR. Prevalence of Central Sensitization in Patients with

- Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatology*. 2021;157(10):1209–12.
37. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2018 Aug;98(8):757–61.
  38. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical Aspects of Hidradenitis Suppurativa. 2010;(13):264–8.
  39. Calleja Hernández M, Cantarero Prieto D, Carrasco Rodríguez J, Carreras Viñas M, Ceñal González-Fierro M, Díaz Díaz R. Iniciativa Estratégica en Hidradenitis supurativa. Para Los Pacientes Con Hidradenitis Supurativa. [Internet]. Available from: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2017/06/Informe-Hercules-Resumen-5-06-17.pdf>
  40. Jemec G, Heidenheim M, Nielsen N. Hidradenitis suppurativa: characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(6):419–23.
  41. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):76–90.
  42. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2015;106(9):716–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.005>
  43. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):533–9.
  44. Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg* [et al]. 2012 Apr;38(4):517–36.
  45. Orenstein LAV, 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.
  46. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983 Jun;22(5):325–8.
  47. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):971–4.
  48. Acofarma. Fichas De Información Técnica. Fichas Inf Técnica Resorcinol [Internet]. 2011;1–2. Available from: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/6878->

- 60178a5cf98b4b0726aa98774810c9e99045c3e8/main/files/Sodio\_sulfacetamida.pdf
49. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36–40.
  50. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DML, Deckers IE, Emtestam L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1151–5.
  51. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):e178–87.
  52. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: can some factors influence the response to the treatment? *G Ital di dermatologia e Venereol organo Uff Soc Ital di dermatologia e Sifilogr*. 2016 Apr;151(2):216–8.
  53. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1986 Sep;115(3):263–8.
  54. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ*. 1989 Jan;298(6665):28–9.
  55. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. Vol. 34, *Clinical and experimental dermatology*. England; 2009. p. 920–1.
  56. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2020 May;31(3):261–3.
  57. Soria A, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*. 2009;218(2):134–5.
  58. Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):170–4.
  59. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(5):422–34.
  60. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2020;82(6):1524–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.005>
  61. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2,

- Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2021;157(11):1279–88.
62. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1175–8.
  63. Molinelli E, Brisigotti V, Simonetti O, Campanati A, Sapigni C, D'Agostino GM, et al. Efficacy and safety of topical resorcinol 15% as long-term treatment of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: a valid alternative to clindamycin in the panorama of antibiotic resistance. *Br J Dermatol*. 2020;32:0–2.
  64. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Resorcinol. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5054>
  65. Seguridad FDEEDE. 111120 - Resorcinol. 2016;
  66. Agency EM. ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. *Prescrire Int*. 1995;20(121):278.
  67. Ngwa G. Forced degradation as an integral part of HPLC stability-indicating method development. *Drug Deliv Technol*. 2010;10(5):56–9.
  68. Pharmacopoeia E. European Pharmacopoeia [Internet]. 8th Editio. 2013. 3100 p. Available from: [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)
  69. Escribano Romero B, Tarno Fernández L, Alcaraz Tomás J, Vara Patudo I. Determinación de extensibilidad. In: *Formulario Nacional*. 2º. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. p. 202–5.
  70. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):192–6.
  71. De AK, Chowdhury PP, Chattapadhyay S. Quantitative Analysis of Resorcinol from Marketed Hair Tonic Using Liquid Chromatographic Technique. *Int Sch Res Not* [Internet]. 2014;2014:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/632591/>
  72. Wang YH, Avonto C, Avula B, Wang M, Rua D, Khan IA. Quantitative determination of  $\alpha$ -arbutin,  $\beta$ -arbutin, kojic acid, nicotinamide, hydroquinone, resorcinol, 4-methoxyphenol, 4-ethoxyphenol, and ascorbic acid from skin whitening products by HPLC-UV. *J AOAC Int*. 2015;98(1):5–12.
  73. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(2):309-313.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.001>

74. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013 Jun;13(3):435–44.
75. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, et al. The burden of hidradenitis suppurativa signs and symptoms in quality of life: Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13).
76. Chernyshov P V., Finlay AY, Tomas-Aragones L, Poot F, Sampogna F, Marron SE, et al. Quality of life in hidradenitis suppurativa: An update. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11).
77. Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C. Pruritus and Malodour in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Impact on Quality of Life and Clinical Features Associated with Symptom Severity. *Dermatology.* 2020;236(1):59–65.
78. Molinelli E, Brisigotti V, Simonetti O, Sapigni C, D'Agostino GM, Rizzetto G, et al. Efficacy and safety of topical resorcinol 15% versus topical clindamycin 1% in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: A retrospective study. *Dermatol Ther.* 2022 Jun;35(6):e15439.
79. Bettoli V, Manfredini M, Massoli L, Carillo C, Barozzi A, Amendolagine G, et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(5):930–6.
80. Hessam S, Sand M, Georgas D, Anders A, Bechara FG. Microbial Profile and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Found in Inflammatory Hidradenitis Suppurativa Lesions. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29(3):161–7.



# ANEXO I: DICTAMEN ÉTICO



Informe Dictamen Protocolo Favorable  
Estudio observacional post-autorización (EPA)

## CEIm Provincial de Sevilla

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEIm Provincial de Sevilla

### CERTIFICA

1º. Que el CEIm Provincial de Sevilla en su reunión del día 30/01/2019, acta 02/2019 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** EFECTIVIDAD Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.

**Código Promotor:** FIS-RES-2018-01 **Código Interno:** 2019/013

**Promotor:** Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

**Representante Legal:**

**Monitor/CRO:** Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

**Versión Protocolo Evaluada:** 1.0 de 19 de noviembre de 2018

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** HIP-CI / V 2.0 de 23 de enero de 2019

1º. Considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera):

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

2º. Este CEIm actuando como comité evaluador, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en el/los centro/s siguientes por el/los investigador/s principale/s que se relacionan a continuación:

- **Dr. David Moreno Ramírez** (Hospital Universitario Virgen Macarena) *UGC Dermatología*

### Y HACE CONSTAR QUE:

- En la reunión celebrada el 30/01/2019, acta 02/2019, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para la decisión del citado CEIm sea válida.
- El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
- La composición actual del CEIm es la siguiente:

CEIm Provincial de Sevilla

Página 1 de 2

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta - Sevilla 41071 - Sevilla - España

Tel. 600 162 458 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

FIRMADO POR	VICTOR MANUEL SANCHEZ MARGALET	13/02/2019 17:33:12	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UUNg288298lXY08ZdIiN7zKLUuo8lU	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarfirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarfirma/</a>	



CEIm Provincial de Sevilla

Presidente	Dr. Víctor Sánchez Margalet (Bioquímica Clínica), H.U. Virgen Macarena
Vicepresidente	Dra. M <sup>a</sup> Dolores Jiménez Hernández (Neurología), H.U. Virgen del Rocío
Secretario Técnico	D. Carlos García Pérez (Lcdo. Administración y Dirección de Empresa), Fund. Públ. Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)
Vocales	Dr. José Sala Turrens (Documentación Clínica), H.U. Virgen Macarena
	D. Luís López Rodríguez (Supervisor de Investigación y Gestión del Conocimiento), H.U. Virgen del Rocío
	D. Francisco Javier Bautista Paloma (Farmacia Hospitalaria), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Enrique Calderón Sandubete (Medicina Interna), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Antonio Pérez Pérez (Bioquímica Clínica), H.U. Virgen Macarena
	Dr. Enrique de Álava Casado (Anatomía Patológica), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Juan Carlos Gómez Rosado (Cirugía General y Aparato Digestivo), H.U. Virgen Macarena
	Dra. Clara M. Rosso Fernández (Farmacología Clínica), H.U. Virgen del Rocío
	Dr. Juan Ramón Lacalle Remigio (Epidemiología), Universidad de Sevilla
	Dr. Ramón Morillo Verdugo (Farmacia Hospitalaria), H.U. Valme
	Dra. Amelia López-Ladrón García-Borbolla (Oncología Médica), H.U. Valme
	D <sup>a</sup> . M <sup>a</sup> Esperanza Gallego Calvente (Lda. Derecho). Asesoría Jurídica - Servicio Andaluz de Salud
	D. Alfonso Carerero Parra (Miembro Lego. Ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica)

FIRMADO POR	VICTOR MANUEL SANCHEZ MARGALET	13/02/2019 17:33:12	PÁGINA 2/2
VERIFICACIÓN	UUM3Z8829BjXYQ8ZdIiN7zKLUuo8j/U	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

## ANEXO II: INFORMACIÓN AL PACIENTE

### EFICACIA Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA, **Proyecto RESORCINA**

Antes de proceder a la firma del consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas,

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar, El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio, Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir, Además, puede consultar con las personas que considere oportuno,

#### **Naturaleza:**

El **proyecto RESORCINA** es un estudio que investiga la eficacia de la resorcina tópica formulada como crema en el tratamiento de la hidradenitis supurativa y su impacto en la calidad de vida del paciente, Esta información tiene interés a la hora de tratar a pacientes con hidradenitis supurativa que pudieran beneficiarse de esta formulación,

#### **Importancia:**

La hidradenitis supurativa es una enfermedad recurrente que se manifiesta en forma de brotes de frecuencia variable asociándose su progresión a un aumento del dolor y de supuración la cual genera una notable disminución de la calidad de vida, Estudios previos parecen indicar utilidad de la resorcina crema al 15% para tratamiento de la hidradenitis supurativa, Evaluar los resultados en la práctica clínica y valorar su impacto en la vida del paciente permitiría decidir, una vez finalizado el estudio, si el tratamiento con resorcinol tópico al 15% permite reducir las lesiones, es útil en la reducción de exacerbaciones y permite al paciente alcanzar una buena calidad de vida,

#### **Implicaciones para el paciente:**

- La participación en este estudio es totalmente voluntaria,
- Usted puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos,
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGDP) y a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales,

- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio,

#### **Actividades del estudio:**

Se realizará un seguimiento del paciente de dieciséis semanas de duración en la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, donde se monitorizará la eficacia del tratamiento, seguridad y la aparición de posibles efectos adversos; y en la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia donde se le dispensará la crema y se evaluará la evolución de la calidad de vida, El seguimiento se realizará cada 8 semanas en las Consultas de la Unidad de Dermatología y de Farmacia.

En las consultas de Dermatología se recogerán los parámetros necesarios requeridos para evaluar la eficacia del fármaco (tamaño de lesión, número de lesiones, supuración, etc), así como para vigilar la aparición de efectos secundarios, En algunas visitas se obtendrá sangre con la finalidad de evaluar el nivel de marcadores bioquímicos y hematológicos, así como vigilar el correcto funcionamiento del tiroides.

En las consultas de Farmacia se realizará un breve cuestionario y entrevista sobre la calidad de vida del momento.

#### **Riesgos de la investigación para el paciente**

Es importante notificar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en medicación, advirtiéndole que, excepto en caso de urgencia, no modifique la medicación que está tomando ni tome otros medicamentos o “plantas medicinales” sin consultar antes con el médico del estudio,

Los efectos adversos más frecuentes son hiperpigmentación de la piel en pieles oscuras, sensibilización cutánea (irritación, picor, enrojecimiento o descamación de la piel), si se aplica en el cuero cabelludo puede oscurecer el pelo, En terapias prolongadas puede alterar la función tiroidea y alteraciones hematológicas, Esto no quiere decir que aparezcan en todos los pacientes,

En caso de producirse o planear un embarazo durante el estudio debe informar a su médico para recibir la asistencia médica adecuada,

La participación en este estudio NO implica ninguna modificación en la atención que Usted recibiría en el caso de que no deseara participar,

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la Unidad de gestión Clínica de Farmacia en el teléfono: **600 162 494** o en el correo electrónico: [jaime,cordero,sspa@juntadeandalucia.es](mailto:jaime.cordero,sspa@juntadeandalucia.es)

## ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

### EFICACIA Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA, **Proyecto RESORCINA**

Yo (nombre y apellidos): .....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio E EFICACIA Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA, **Proyecto RESORCINA**,

He recibido suficiente información sobre el estudio EFICACIA Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA, **Proyecto RESORCINA**,  
He hablado con el profesional sanitario informador: .....

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio,
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGDP) y a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales,
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio,
- Deseo ser informado/a de mis datos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos,

Si

No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto EFICACIA Y UTILIDAD DEL RESORCINOL TÓPICO 15% PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA, **Proyecto RESORCINA**

Firma del paciente  
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional  
sanitario informador

Nombre y Apellidos:  
Fecha: .....

Nombre y apellidos:  
Fecha: .....

## ANEXO IV PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS

### Comunicaciones a congresos

**Formulación e impacto de la utilización de resorcina crema como opción de tratamiento en hidrosadenitis supurativa.** Cordero Ramos J, Donoso Rengifo C, Jiménez Guerrero L, Vázquez Real M, Fernández Orland A, Merino Bohórquez V, Cameán Fernández M. 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Octubre 2017.

**HPLC method development and validation to determinate resorcinol for quality control in pharmaceutical formulations** J.Cordero Ramos, V.Merino Bohórquez, M.Vazquez Real, C.Muñoz Castro, D.Cernická, A.Fernandez Orland, M.Camean Fernandez 23rd Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Marzo 2018.

**Elaboración y estudio de estabilidad fisicoquímica de resorcina crema para uso dermatológico.** Cordero-Ramos, J., Merino-Bohórquez V., Rendón-de-Lope ML., Falcón-Rodríguez F., Cameán-Fernández M. 15º Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH). Abril 2018. **Segundo Premio Mejor Comunicación Oral.**

**Microbiological stability test of 15% topical resorcinol for quality control.** J. Cordero-Ramos, M. Delgado-Valverde, V. Merino-Bohórquez, C. Castillo-Martin, F.J. Falcón-Rodríguez, M. Cameán-Fernández. 25nd Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Marzo 2020.

**Tratamiento de la hidradenitis supurativa leve-moderada con resorcina 15% crema: resultados preliminares estudio FIS-RES-2018/01.** J. Cordero-Ramos, C. Castillo-Martin, A. Martinez-Suarez, Cj.A. Fernandez-González-Caballos, R Barros-Tornay. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Octubre 2020.

**Calidad de vida en el tratamiento con resorcina 15% crema de la hidradenitis supurativa leve-moderada.** Cordero Ramos J, Fernández-González M, Castillo Martin C, Rendón López L. 66 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Octubre 2021.

### Artículos científicos

**Formulation, long-term physicochemical and microbiological stability of 15% topical resorcinol for hidradenitis suppurativa.** Cordero-Ramos J, Merino-Bohórquez V, Delgado-Valverde M, Barros-Tornay R, Cameán-Fernández M, Calleja-Hernández MÁ. Eur J Hosp Pharm. 2020 Dec;29(6):313-318. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002534. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328205; PMCID: PMC9614138.

**Effectiveness and safety of topical 15% resorcinol in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: A cohort study.** Cordero-Ramos J, Barros-Tornay R, Toledo-Pastrana T, Ferrándiz L, Calleja-Hernández MÁ, Moreno-Ramírez D. J Dermatol. 2022 Apr;49(4):459-462. doi: 10.1111/1346-8138.16275. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34984726.

## Capítulos de libro

Cordero Ramos J.Marcos-Rodríguez JA, Motilva-Sánchez M. **Capítulo D2. Manejo de hidradenitis supurativa en paciente con fibrilación auricular.** En: Concepción Pérez Guerrero Casos Prácticos de Farmacoterapia para farmacéuticos Editorial Universidad de Sevilla., 2020. 1ªEdición. ISBN:978-84-472-2904-8. Depósito legal SE 177-2020. Páginas 201-211.

## ANEXO V: ABREVIATURAS

HS: Hidradenitis supurativa

RC: Respuesta completa

RP: Respuesta parcial

EA: Evento adverso

HUVM: Hospital Universitario Virgen Macarena

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

FISEVI: Fundación Pública Andaluza Para La Gestión De La Investigación En Salud De Sevilla

UGC: Unidad de Gestión Clínica

CDR: cuaderno de recogida de datos

pCDR: cuaderno en papel de recogida de datos,

eCDR: cuaderno electrónico de recogida de datos,

HiSCR: Criterios de respondedor en hidradenitis supurativa,

AN: recuento de nódulos y abscesos inflamados,

DLQI: Índice de Calidad de Vida Dermatológica

EPA-SP: Estudio postautorización de seguimiento prospectivo