



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Cirugía dermatológica

Criocirugía computarizada guiada por ultrasonografía en el tratamiento de fístulas en los pacientes con hidradenitis supurativa

Ultrasonography-guided computed cryosurgery to treat fistulas in patients with hidradenitis suppurativa

Alberto Jose Lavieri^{a,*}, Claudio Federico Greco^b, Emiliano Baccarini^c, Mariana Kuyumllian^d y Guzman Lopardo-Villarino^e

^aUnidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano, Buenos Aires, Argentina

^bServicio de Dermatología, Sanatorio Colegiales, Buenos Aires, Argentina

^cServicio de Dermatología, Hospital Alende, Buenos Aires, Argentina

^dServicio de Diagnóstico por Imágenes, Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi, Buenos Aires, Argentina

^eServicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Quirón Salud Torrevieja, Alicante, España

Hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad autoinflamatoria, sistémica, crónica, recurrente, debilitante y potencialmente discapacitante, que afecta a todas las etnias, con una prevalencia mundial estimada del 1% basada en estudios europeos, no existen datos latinoamericanos publicados¹. Las mujeres presentan de 3 a 5 veces más posibilidades de padecer HS que los hombres. Puede iniciarse en la pubertad y en el 2-3% antes de los 11 años².

El folículo piloso juega un rol fundamental en el desarrollo de la enfermedad, con la presencia de tapones de queratina como fenómeno de inicio y como evento secundario la inflamación de la glándula apocrina. La consecuente obstrucción del folículo genera la dilatación del mismo y la aparición de los primeros eventos inflamatorios. Seguidamente, se produce la rotura folicular con derrame de su contenido (bacterias, sebo, queratina, fragmentos pilosos) a la dermis, dando comienzo a un proceso inflamatorio tardío con la formación de nódulos, abscesos, tractos sinusales y fístulas.

Este proceso ocurre en un terreno predisuesto, determinado por diversos factores de riesgo (alteraciones genéticas, tabaquismo y obesidad) y distintas modificaciones en la flora microbiana, provocando la activación de la inmunidad innata que se traduce con una respuesta inflamatoria exagerada y sostenida³.

La HS puede asociarse a enfermedades concomitantes o secundarias tales como la obesidad, el síndrome metabólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, las enfermedades reumáticas y las manifestaciones sindrómicas, entre otras⁴.

El impacto psicoemocional de la HS es muy alto y también se observa aumento de adicciones. Es por esto que el trabajo interdisciplinario es primordial⁵⁻⁸.

La HS tiene complicaciones agudas (sobreinfecciones) y crónicas como pueden ser obstrucciones linfáticas, linfedema, tumores cutáneos, etc. Presenta además complicaciones sistémicas (supuración crónica, anemia, hiponatremia y amiloidosis)⁹.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y la ecografía juega un rol fundamental en el diagnóstico de lesiones subclínicas y en la clasificación de gravedad. Se presenta con nódulos no inflamatorios e inflamatorios, que pueden

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alavi010@hotmail.com (A.J. Lavieri).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2020.11.002>

0213-9251/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Clasificación de las fístulas en la hidradenitis supurativa

Grupo A: Fístula inflamada sin drenaje y sin cicatrices (fístula simple dérmica)
Grupo B: Fístula inflamada drenante sin cicatrices (fístula simple dermoepidérmica)
Grupo C: Fístula inflamada con cicatrices (fístula dermoepidérmica compleja)
Grupo D: Fístula inflamada profunda (fístula hipodérmica inflamada)

resolver espontáneamente en 7-15 días o progresar a abscesos, fístulas y/o cicatrices. Las localizaciones más frecuentes son las zonas de flexión, como las axilas y la región inguinal, si bien pueden extenderse en otros sitios¹⁰⁻¹².

En la actualidad coexisten diferentes guías terapéuticas de HS en el mundo, siendo las más empleadas la European S1 Guideline for the treatment of HS/acne inversa (2015)¹ y la Evidence-based approach to the treatment of HS/acne inversa, based on the European Guidelines for HS (2016)¹³. Con base en los diversos grados de intensidad se realizan recomendaciones terapéuticas de primera, segunda y tercera línea, según el modelo GRADE.

En Argentina utilizamos una guía nacional, realizada en 2019 por el Grupo de Trabajo HS y enfermedades autoinflamatorias de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD)¹⁴.

Criocirugía dermatológica

A mediados de 1800, James Arnott, un médico inglés, describió los beneficios de la aplicación del frío local en una variedad de entidades como erisipela, cáncer y otras enfermedades cutáneas. En 1885, Olszenki fluidificó el aire por primera vez y, después, von Linde comercializó el aire líquido. En los siguientes años se hizo el mismo proceso con el oxígeno, el nitrógeno y el hidrógeno¹⁵⁻¹⁸.

El prefijo crio- se deriva de la palabra griega «kruos», que significa frío. Se define como un método quirúrgico que permite la destrucción controlada de tejidos en un área determinada, en donde se aplican temperaturas bajo cero sobre una lesión para causar destrucción local, con posterior desprendimiento del tejido lesionado¹⁹. Se postulan diversos mecanismos²⁰: 1) Daño celular (inmediato) por una vía de «congelación rápida» que conlleva a la formación de cristales de

Tabla 2 – Ventajas de la criocirugía endoluminal

Pacientes que no son candidatos a cirugías por riesgo-beneficio
Tratamiento de múltiples zonas afectadas y fístulas independientemente de la severidad
Sin anestesia general ni necesidad de anestesia local (es bien tolerado-opcional)
Sin necesidad de quirófano ni internación (terapia ambulatoria)
Tiempo de ejecución corto (aproximadamente 30 minutos)
Técnica monitoreada por ultrasonografía
Procedimiento seguro, con pocas o leves complicaciones
Se puede realizar durante el embarazo y/o lactancia
Sin alteraciones estéticas significativas y con rápida recuperación
Sin pérdida de días laborales o de estudio
Bajo costo y sin alterar la economía del paciente o del sistema de salud

hielo intracelular; otra de «congelación lenta» que produce un shock térmico, químico y mecánico que altera el complejo lípidos-proteínas y por el posterior proceso de «descongelación» que lleva a la recristalización. 2) Daño vascular (tardío) por la «congelación» que produce vasoconstricción, disminución del flujo e hipoxia generando un efecto procoagulante. Posteriormente la «descongelación» provoca una recristalización intravascular y vasodilatación reactiva. Esto conlleva a un aumento de la permeabilidad vascular, edema, activación plaquetaria, hemoconcentración, estasis y formación de microtrombos que se manifiesta con la oclusión vascular. 3) Desde el punto de vista molecular se identifica un tercer mecanismo de muerte celular asociado con la criocirugía, conocido como apoptosis o muerte celular regulada por genes, descrito por Kerr et al. en 1972^{21,22}. 4) Daño inmunológico con la formación de antígenos autógenos del tejido congelado, a través de la liberación de lipoproteínas de la membrana celular (crioestímulo); desarrollándose así una respuesta inmune (crioimmunológica) por parte del huésped, de tipo humoral y celular.

Finalizado el procedimiento se produce edema y congestión. A los 3 o 4 días aparece una necrosis del área y varios días después comienza un proceso de regeneración, donde el tejido necrótico es reemplazado por tejido fibroso de cicatrización.

Este método terapéutico está indicado en una gran variedad de enfermedades dermatológicas: tumores benignos y malignos (queratosis actínicas, carcinomas basocelulares, etc.); enfermedades inflamatorias (prurigo nodular, acné vulgar, rosácea, alopecia areata, liquen escleroso, etc.); enfermedades infecciosas (condiloma acuminado, herpes labial, verrugas vulgares, planas, filiformes, plantares,

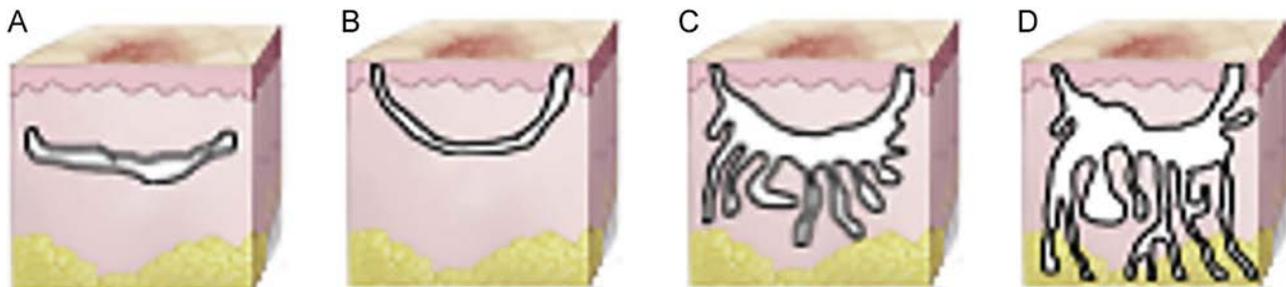


Figura 1 – Clasificación de las fístulas: A) Fístula simple dérmica. B) Fístula simple dermoepidérmica. C) Fístula dermoepidérmica compleja. D) Fístula hipodérmica inflamada.

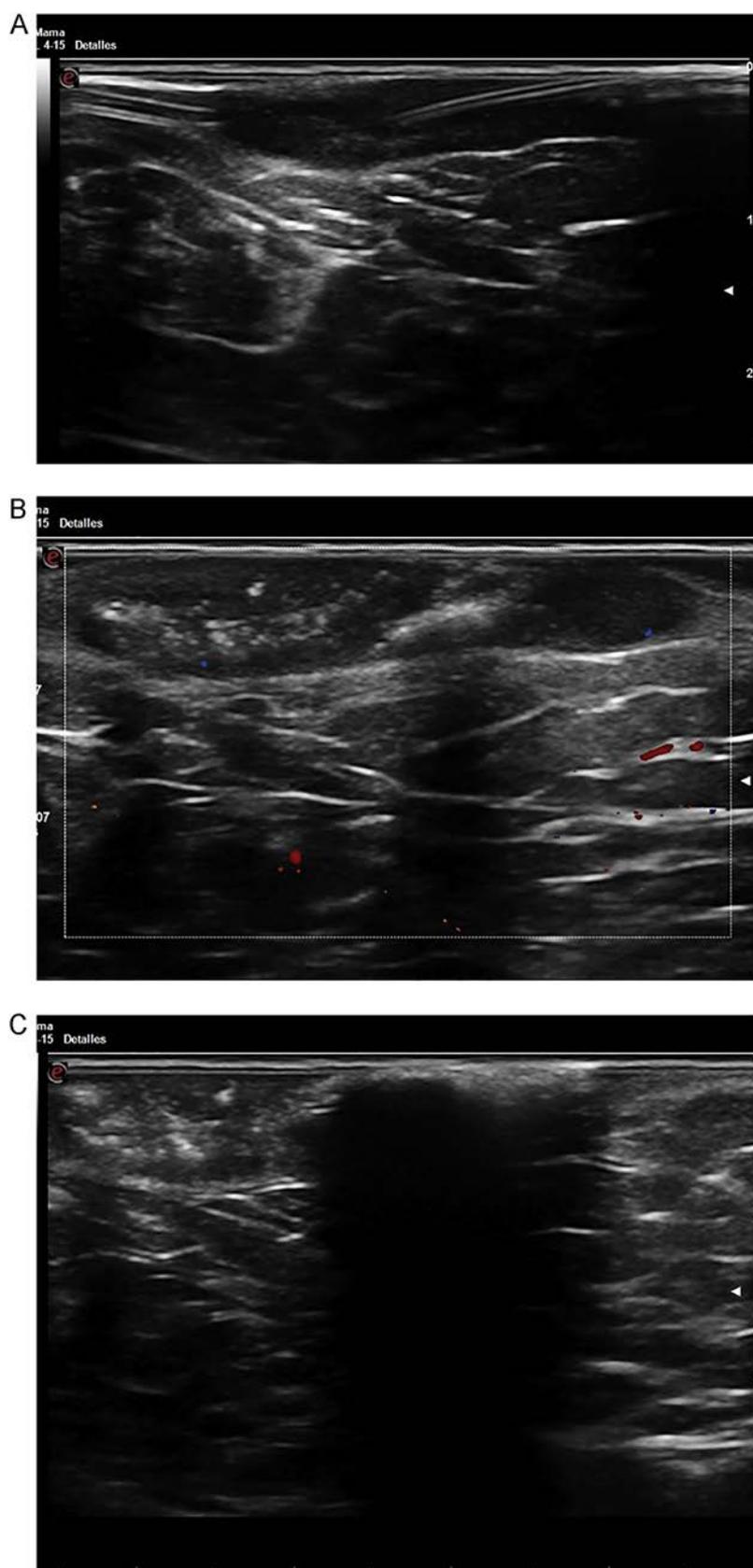


Figura 2 – A) Fístula dermoepidérmica simple. Se observa colocación de tubo flexible. B) Aplicación del nitrógeno líquido, generando múltiples estructuras hiperecogénicas, simulando una «nube gaseosa». C) Formación del «bloque gaseoso»; área hiperecogénica lineal formando una sombra acústica posterior.

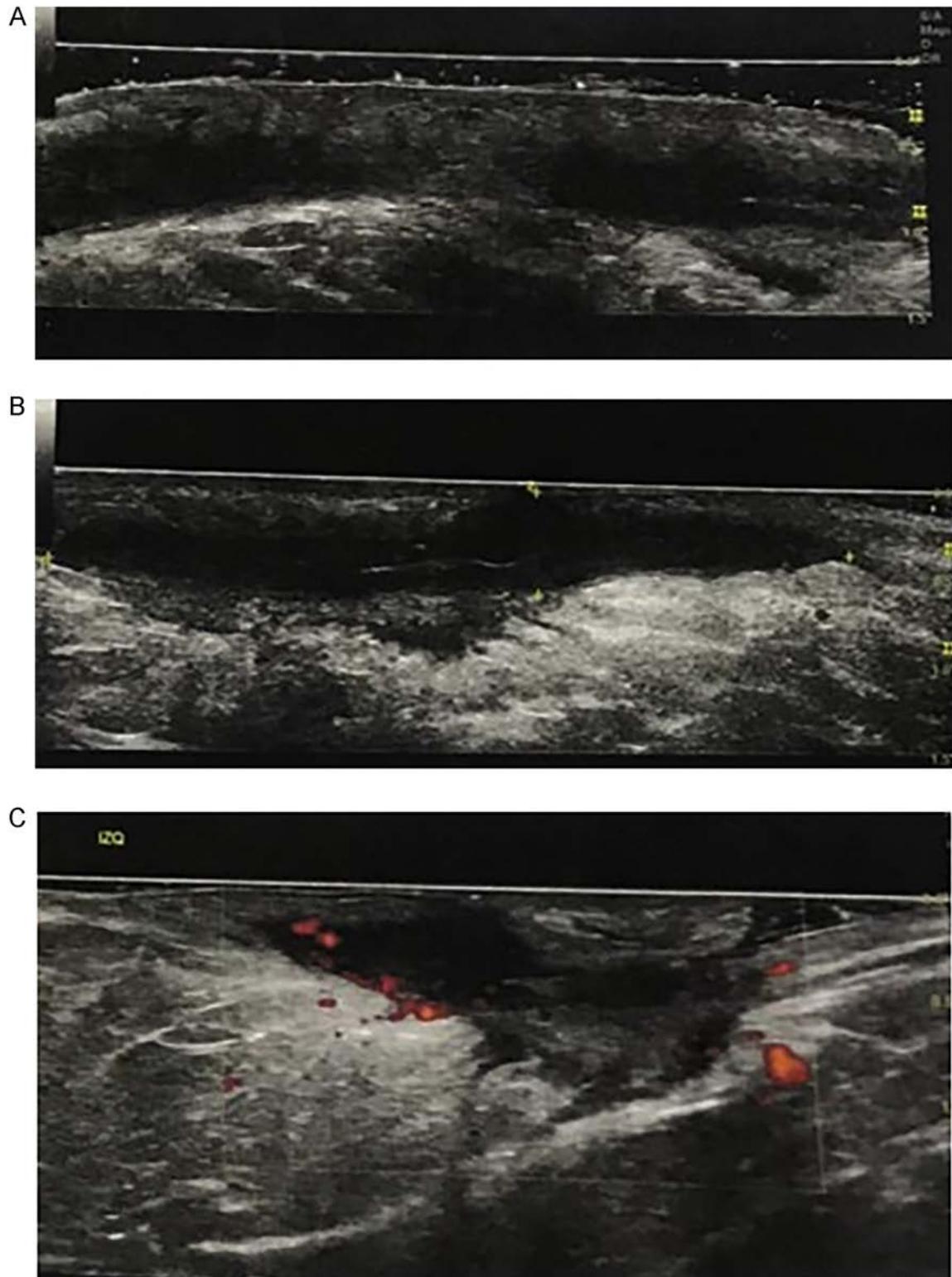


Figura 3 – Caso 1 (junio de 2019). A) Fístula que compromete la hipodermis, con dilatación de los folículos pilosos y edema en la dermis. B) Estructura lineal hiperecogénica sugestiva de fragmento piloso en su interior y presencia de pseudópodos. C) Edema del tejido celular subcutáneo.

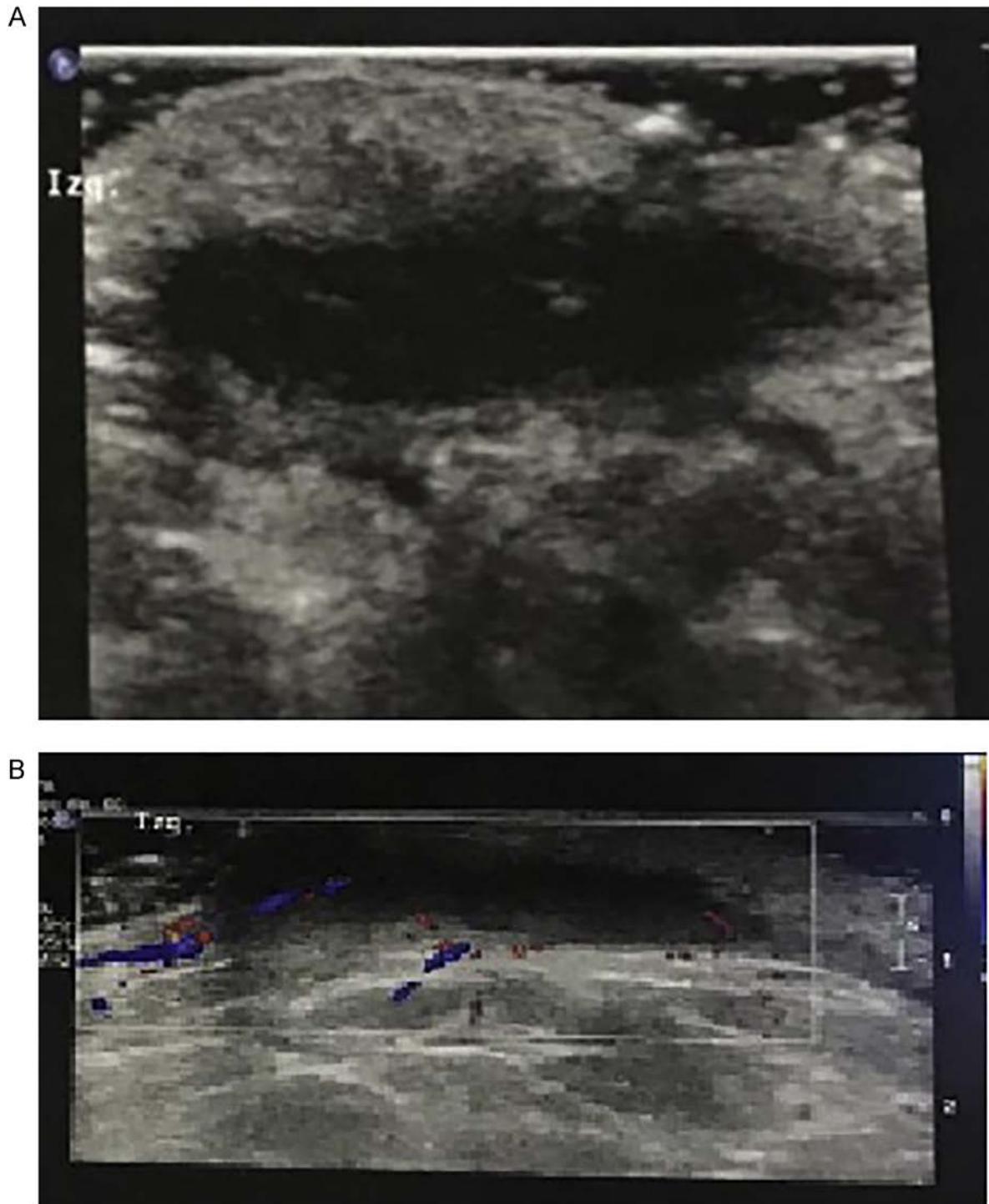


Figura 4 – Caso 1 (diciembre de 2019). A) Fístula hipodérmica con pseudópodos y presencia de dilatación de los folículos pilosos. B) Leve vascularización Doppler y edema en el tejido celular subcutáneo.

molusco contagioso, etc.); enfermedades granulomatosas (granuloma anular, sarcoidosis); alteraciones melanocíticas (efélides, lentigo solar, fotoenvejecimiento, melasma); alteraciones vasculares (várices, hemangioma, lagos venosos); y otras como prurito anal, poroqueratosis, elastosis perforante serpiginosa y procesos perforantes adquiridos²³.

Al tratar lesiones cutáneas benignas se recomienda una velocidad de congelación moderada a rápida con una descongelación lenta, alcanzando una temperatura tisular de -25°C . La duración del congelamiento generalmente no excede los 30 segundos y la mayoría de las veces es suficiente realizar un solo ciclo de congelación-descongelación.

Mientras que en las lesiones malignas la velocidad de congelación debe ser rápida con una descongelación lenta, alcanzando una temperatura tisular de -50°C . La duración del congelamiento debe ser mayor al minuto y se debe realizar más de un ciclo de congelación-descongelación²⁴.

Fístulas en la hidradenitis supurativa

Las fístulas se visualizan ecográficamente como trayectos hipoecogénicos que pueden o no comunicar las colecciones entre sí, con la superficie o la profundidad del tejido cutáneo. Martorell et al. proponen clasificar a las fístulas en 4 tipos, basándose comparativamente en la clasificación de fístulas de la enfermedad inflamatoria intestinal (tabla 1; fig. 1)²⁵.

La presencia de fístulas denota mayor gravedad de la enfermedad (Hurley II-III), debido a un proceso inflamatorio en forma sostenida.

Las fístulas están recubiertas por un microbioma bacteriano (biofilm), demostrado mediante biopsia y cultivo, que podrían relacionarse con el inicio de la enfermedad o con la perpetuación de la misma, desencadenando la cascada inflamatoria^{26,27}. Por tal motivo, un tratamiento precoz y eficaz es fundamental para evitar el empeoramiento del cuadro clínico, basándose en el concepto de ventana de oportunidad modificado, presentado en el Congreso Mundial de Dermatología (Milano, 2019), bajo la autoría de los doctores A. Lavieri, C. Greco y M. Bittar, definiéndose como el adelantamiento en el tiempo de indicación de la terapia biológica (Hurley IA con sonografía SOS-HS II-III y Hurley IB-IC) sin escalar con otros tratamientos previos y que se incluyó en la Guía Nacional Argentina de HS¹⁴.

Las fístulas tipo A se pueden tratar efectivamente en su gran mayoría con terapia antibiótica y/o biológica. En tanto que las tipo B, responden a dichas terapias en un 40-60%, mientras que el resto necesitaría una eventual cirugía. Por su parte las tipo C-D son exclusivamente de manejo quirúrgico²⁵.

Las técnicas quirúrgicas empleadas varían desde el destechamiento y/o marsupialización hasta la escisión local limitada o con márgenes amplios, según la severidad de las mismas^{1,13}. Las cirugías ocasionan pérdida de tejido, fibrosis, resultados antiestéticos y hasta la pérdida de la movilidad del área. Otras complicaciones posquirúrgicas son el dolor (40%), la deficiencia en la curación de la herida (6%) y las infecciones (5%)²⁸.

El destechamiento presenta una recurrencia del 27%, seguida del 22% en escisiones locales limitadas y del 13% en escisiones amplias. A su vez existen tasas de recurrencia según el tipo de cierre de la cirugía, que se estiman del 15% en cierre primario, del 8% en colgajos y del 6% en injertos²⁹.

Toda intervención quirúrgica conlleva a la pérdida de días laborales y hasta un promedio de 15 días de internación en casos de cirugías amplias, provocando una pérdida económica en el paciente y alterando la farmacoeconomía de los sistemas sanitarios²⁸.

Criocirugía computarizada guiada por ultrasonografía

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, se propone para el tratamiento de fístulas en HS, la criocirugía computarizada guiada por ultrasonografía que cuenta con múltiples ventajas (tabla 2).

Técnica quirúrgica

La técnica consiste en seleccionar el área a tratar, realizar una ultrasonografía con transductores de alta frecuencia ($< 15\text{ MHz}$) para tener de referencia para los controles posteriores. Durante la ecografía se selecciona un tracto fistuloso, se lo clasifica y se obtienen sus dimensiones para



Figura 5 – Caso 1 (enero de 2020). Fístula hipodérmica con pseudópodos, se observa un aumento del tejido de granulación y fibrosis en su interior. Hiperecogenicidad del tejido celular subcutáneo.



Figura 6 - Caso 1 (marzo de 2020). A) Disminución del tamaño de la fistula dermoepidérmica, con menor componente inflamatorio y disminución del edema del tejido celular subcutáneo. B) Menor compromiso hipodérmico dado al menor número de pseudópodos. Presencia de tejido de degranulación en su interior y estructura lineal hiperecogénica sugestiva de fragmento piloso en su interior. C) Vascularización periférica al Doppler.

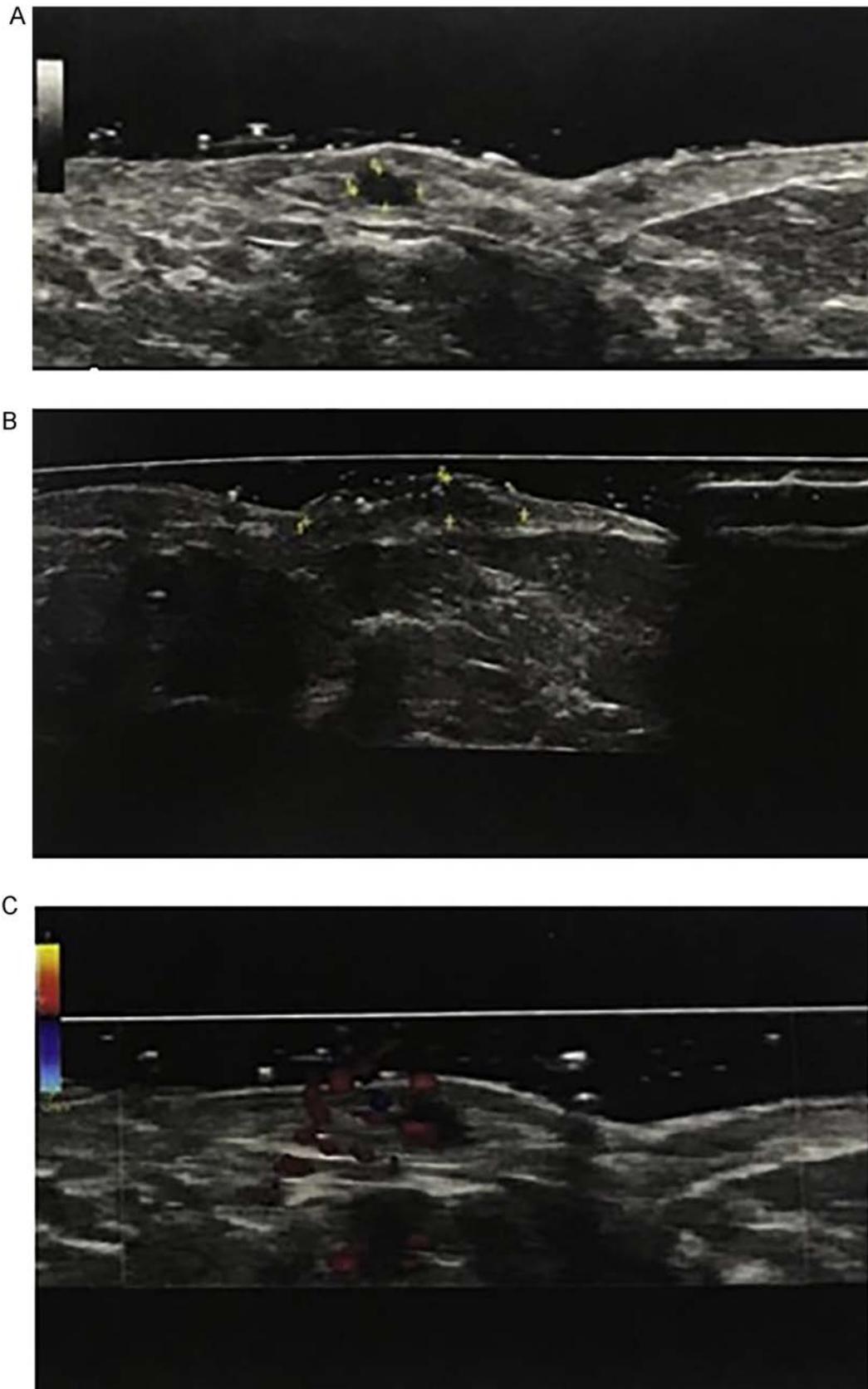


Figura 7 – Caso 2 (julio de 2019). A) Presencia de un nódulo pseudoquístico. B) Colección líquida restringida a la dermis. C) Fístula dermoepidérmica simple, con vascularización periférica, con escaso edema adyacente.

utilizar un tubo flexible según el tamaño de la misma. Este se conectará a un equipo de videocriocirugía computarizado Cry AC TRACKER (Brymill).

El equipo computarizado nos permite conocer exactamente la temperatura del nitrógeno líquido y el tiempo de congelación, y grabar el tratamiento.

Introducir el tubo flexible lo más profundamente posible, guiado a través del ultrasonido (fig. 2A), comenzar con la aplicación del nitrógeno líquido a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 segundos. Se puede observar a través del ultrasonido la «nube gaseosa», por lo cual podemos confirmar que se ha realizado correctamente (fig. 2B). Esperar el tiempo de descongelación (120 segundos) y volver a repetir la aplicación del nitrógeno, para realizar 2 ciclos.

A continuación, retirar 5 mm el tubo flexible, medido por el ultrasonido y repetir toda la secuencia de tratamiento hasta completar toda la fístula y llegar al orificio de salida. Con el control por ultrasonido se puede observar todo el «bloque gaseoso» a lo largo de la fístula (fig. 2C).

Las fístulas tipo B, C y D tienen por lo menos 2 orificios de salida. Se puede introducir en primera instancia el tubo flexible en un orificio de salida hasta la zona central de la fístula, realizar el tratamiento detallado y luego tratar el otro 50% de la fístula desde el otro orificio de salida. El tratamiento se puede realizar desde todos los orificios de salida.

Se recomienda realizar curas planas en forma diaria. Se indican antiinflamatorios, controles clínicos periódicos y realizar una ultrasonografía a los 30 días para controlar la evolución de la fístula.

A continuación, se presentan 2 casos de pacientes con HS, en las cuales se realizó una criocirugía computarizada guiada por ultrasonografía en fístulas complejas.

Caso 1

Una mujer de 30 años de edad presentaba una HS de 7 años de evolución. En el examen físico presentaba compromiso de ambas axilas y de la región inguinal. Se constataron nódulos, abscesos y fístulas drenantes. Hurley III, Hurley modificado III y SOS-HS III (fig. 3).

Realizó múltiples tratamientos con terapias tópicas, antibióticos sistémicos y retinoides sistémicos, sin respuesta. Se realizaron destechamientos y cirugías locales. Se indicó adalimumab 80 mg cada 14 días.

A los 2 meses presentaba respuesta HiSCR con descenso de la inflamación que se mantuvo en el tiempo, pero sin resolución de las fístulas (fig. 4).

Decidimos realizar una criocirugía computarizada guiada por ultrasonografía en una fístula compleja, previo consentimiento informado, sabiendo que no hay experiencias previas publicadas con esta metodología. Se realizó el procedimiento en la axila izquierda según la técnica detallada en el punto anterior.

Durante la primera semana presentó un edema local y leves molestias durante las primeras 48 h, evolucionó sin complicaciones y sin necesidad de terapia complementaria.

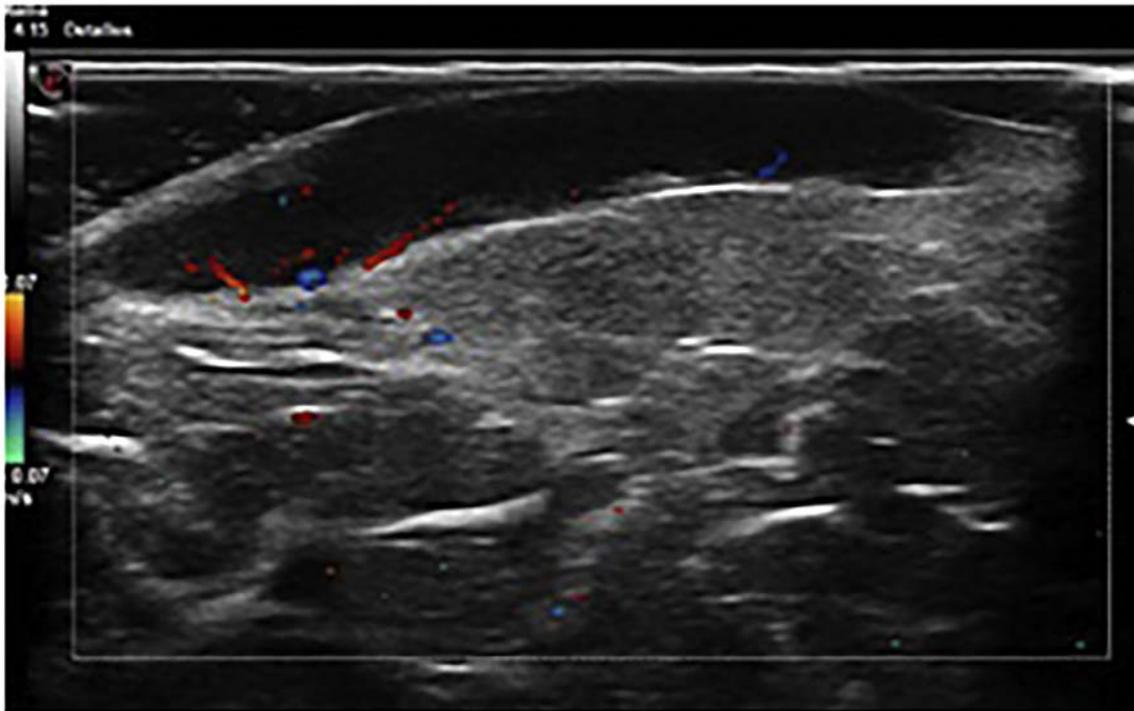


Figura 8 – Caso 2 (enero de 2020). Fístula dermoepidérmica simple, con vascularización periférica, con escaso edema adyacente.

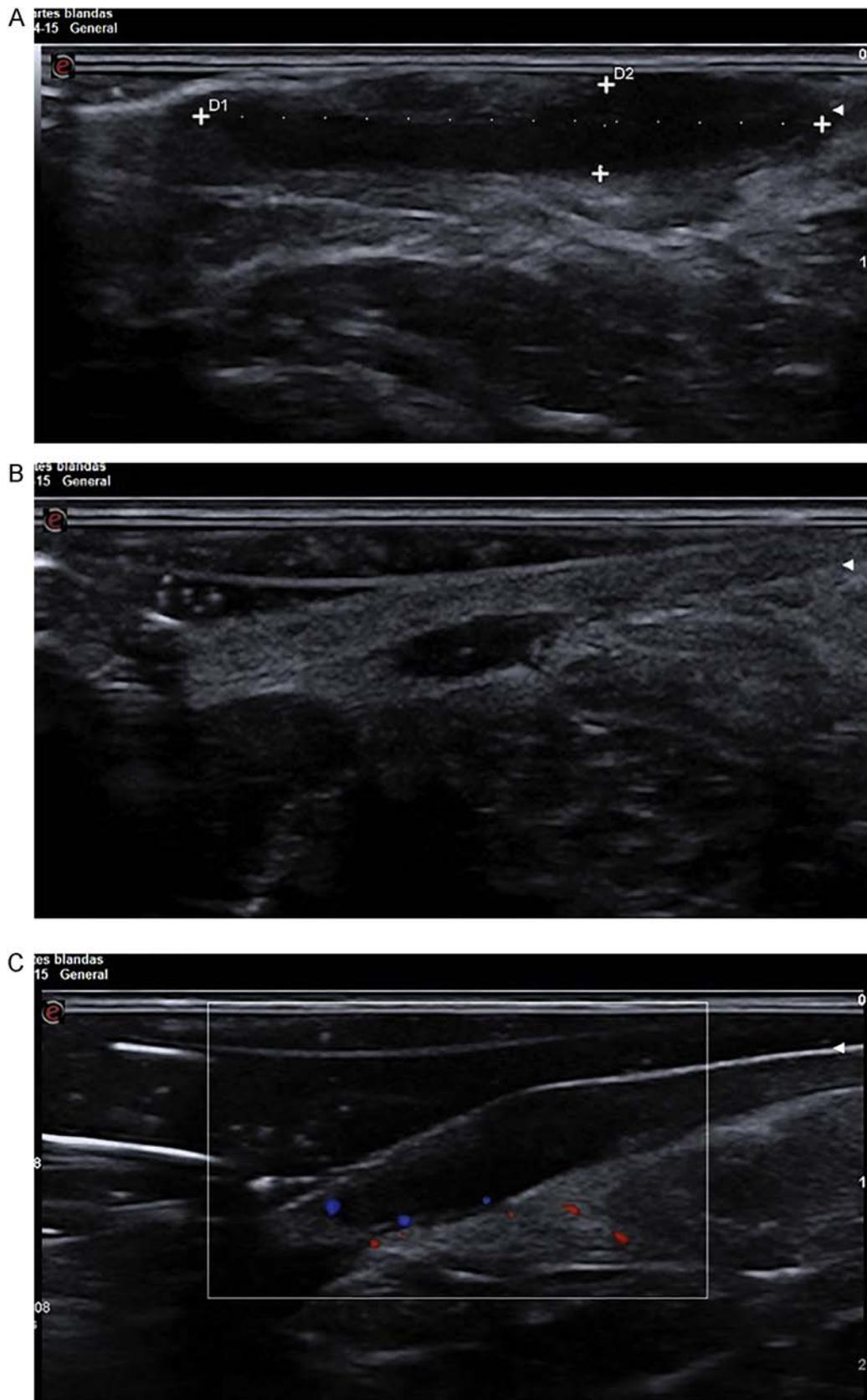


Figura 9 – Caso 2 (marzo de 2020). A) Se observa una disminución en el tamaño de la fístula, con presencia de tejido de degranulación en su interior y un ligero edema del tejido subcutáneo. B) Corte transversal. Se observa una línea hiperecogénica, sugestiva de fragmento piloso. C) Leve vascularización periférica al Doppler.

A los 30 días se realizó una ultrasonografía de control en su axila izquierda (fig. 5).

A los 3 meses del procedimiento se realizó un control ecográfico (fig. 6).

Conclusión ecográfica: Al mes de la realización del procedimiento, se observaba un marcado aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo, así como de la vascularización sugestiva de edema y del proceso inflamatorio activo. También se mencionaba la presencia de material particulado dentro de la fístula, que podrían indicar tejido de degranulación agudo/subagudo. A los 3 meses desde la realización del procedimiento, se apreciaba una disminución en el tamaño de la fístula, sin visualización de pseudópodos hacia la hipodermis. También se visualizaba la reducción del edema y de la vascularización del tejido conectivo adyacente.

Caso 2

Un varón de 28 años de edad presentaba una HS de 10 años de evolución. En el examen físico presentaba compromiso de ambas axilas, de la región inguinal y glútea. Se constataron nódulos, abscesos y fístulas drenantes. Hurley III, Hurley modificado III y SOS-HS III (fig. 7). Realizó múltiples tratamientos con terapias tópicas, antibióticos sistémicos, corticoides intralesionales y sistémicos, dapsona y retinoides sin respuesta. Se realizaron destechamientos y cirugías locales. Se indicó adalimumab 40 mg semanales.

Se observó una mejoría del componente inflamatorio, con reducción de la intensidad y el número de brotes. HiSCR positivo. A los 6 meses presentó resolución de la colección líquida, pero con persistencia de la fístula dermoepidérmica simple en la axila derecha (fig. 8). Se realizó un procedimiento con criocirugía endoluminal.

A los 2 meses del procedimiento se realizó un control ecográfico (fig. 9).

Conclusión ecográfica: a los 2 meses desde la realización del procedimiento, se apreciaba una disminución en el tamaño de la fístula, con material de degranulación en su interior, reducción del edema y de la vascularización del tejido conectivo adyacente.

Conclusión

Se describe una técnica que si bien es conocida y en la que los dermatólogos tienen amplia experiencia, no había sido referida en la bibliografía para ser utilizada en el tratamiento de fístulas en los pacientes con HS mediante el procedimiento denominado «criocirugía computarizada guiada con ultrasonografía».

Consideramos que es una propuesta innovadora y de fácil aplicación para los especialistas en dermatología y una alternativa eficaz y segura para los pacientes seleccionados con HS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Puntos clave

- Se presenta la criocirugía como una nueva alternativa quirúrgica para las fístulas en la hidradenitis suppurativa.
- La criocirugía es una opción quirúrgica menos invasiva que las fistulectomías tradicionales.
- La realización de la criocirugía de las fístulas de hidradenitis suppurativa bajo observación ultrasonográfica concomitante aporta precisión.
- La criocirugía aplicada en las fístulas de hidradenitis suppurativa es una técnica eficaz y segura.
- La técnica crioquirúrgica aplicada a las fístulas de hidradenitis suppurativa es sensiblemente más económica que las cirugías tradicionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619–644.
2. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(6):501–503.
3. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens E. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):735–739.
4. Ingram JR. The genetics of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23–28.
5. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derma Venereol.* 2010;91(3):328–333.
6. Matusiak L, Bienieck A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):706–708 708 e1.
7. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97–103.
8. Onderdijk AJ, Van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):473–478.
9. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(2):79–85.
10. Kimball AB, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: a disease primer, 1ra ed. Switzerland: Springer; 2016. p. 25–33.
11. Martorell A, Segura Palacios JM. Ultrasound examination of hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(1):49–59.
12. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Wortsman J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surg.* 2013;39(12):1835–1842.

13. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343–351.
14. Lavieri, AJ, Bittar M, Bourren P, et al. Consenso nacional de hidradenitis supurativa: guía de tratamiento 2019, 1ra. Edición. Buenos Aires, Argentina; Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Hidradenitis-Supurativa-2019-14112019.pdf>
15. Kuflik EG, Gage AA, Lubritz RR, Graham GF. History of dermatologic cryosurgery. *Dermatol Surg*. 2000;26(8):715–722.
16. Minami S, Nakagawa N, Ito T, et al. A simple and effective technique for the cryotherapy of digital mucous cysts. *Dermatol Surg*. 2007;33(10):1280–1282.
17. Graham GF. Cryosurgery for benign, premalignant, and malignant lesions. En: Wheeland RG, editor. *Cutaneous surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1994. p. 835–869.
18. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. An update. *Dermatol Surg*. 1997;23(11):1081–1087.
19. Castro-Ron G, Pasquali P. Cryosurgery. En: Robinson JK, Hanke CW, Sengelmann RD, Siegel DM, editores. *Surgery of the skin (procedural dermatology)*. China: Elsevier Mosby; 2005. p. 191–202.
20. Dittrich RJ. Actualización: mecanismo de lesión tisular en criocirugía. *Rev Asoc Médica Arg*. 2008;121(3):28–39.
21. Elinos-Báez CM, Maldonado V, Meléndez-Zajgla J. Caspases: apoptosis inducing molecules. *Gac Méd Méx*. 2003;139(5):493–499.
22. Baust JG, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery - a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology*. 2004;48(2):190–204.
23. Tobón MX, Franco ME, Fierro E. Criocirugía. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2014;22(4):303–316.
24. Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology*. 1999;198(2):111–117.
25. Martorell A, Giovanardi G, Palencia-Gomez P, Sanz-Motilva V. Defining fistular structures in Hidradenitis suppurativa: impact in the management. Abstracts of the 7th European HS Foudation. *Exp dermatol*. 2018;27(suppl 1):5–32.
26. Hercule S. Iniciativa estratégica de salud para la definición del estandart óptimo de cuidado para pacientes con hidradenitis supurativa 2017. Asociación de Enfermos de Hidrosadenitis (ASENDHI). Madrid: SL Tubau María; 2017. p. 22–27.
27. Ring HC, Bay L, Nilsson M, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of HS. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993–1000.
28. Posch C, Monshi B, Quint T, Vujic I, Lilgenau N, Rappersberger K. The role of wide local excision for the treatment of severe hidradenitis suppurativa (hurley grade III): retrospective analysis of 74 patients. *J Acad Am Dermatol*. 2017;77(1):123–129 E5.
29. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara F, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Am Dermatol*. 2015;73(5):S70–S77.