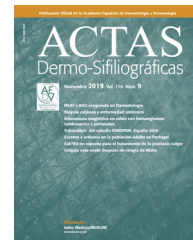




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

[Artículo traducido] Revisión narrativa y actualización en fármacos biológicos y de pequeña molécula para el tratamiento de la hidradenitis supurativa: una entidad con un futuro prometedor



M. Mansilla-Polo^{a,b,*}, B. Escutia-Muñoz^{a,b} y R. Botella-Estrada^{a,b,c}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^c Universitat de València, Valencia, España

Recibido el 18 de abril de 2023; aceptado el 5 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Hidradenitis supurativa;
Biológicos;
Fármacos de pequeña molécula

KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;
Biologics;
Small molecule inhibitors

Resumen La hidradenitis supurativa (HS) es una entidad inflamatoria crónica caracterizada por la aparición de múltiples nódulos, abscesos y fístulas, de predominio en regiones apocrinas. Además de su afectación dermatológica, se asocia a varias comorbilidades sistémicas. Su tratamiento es combinado: farmacológico tópico, farmacológico sistémico y quirúrgico. En cuanto a los medicamentos biológicos o de molécula pequeña, actualmente solo está aprobado adalimumab. En este artículo, se presenta una revisión narrativa de la literatura sobre fármacos biológicos o de molécula pequeña utilizados en el tratamiento de la HS. El arsenal que encontramos es numeroso, con múltiples dianas: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL)-17, IL-23, IL-1, inhibidores de la vía *Janus* quinasa (JAK) u otros fármacos en estudio. Son necesarios nuevos ensayos prospectivos y comparativos que analicen la eficacia y seguridad de estos abordajes, en una entidad con un futuro prometedor.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Narrative Review and Update on Biologic and Small Molecule Drugs for Hidradenitis Suppurativa: An Entity With a Promising Future

Abstract Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory entity characterized by the appearance of multiple nodules, abscesses, and fistulas, predominantly in apocrine regions. In addition to its dermatological involvement, it is associated with multiple systemic comorbidities. Its treatment is combined: topical pharmacological, systemic pharmacological and

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.015>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.yecla96@hotmail.com (M. Mansilla-Polo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.08.001>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

surgical. Regarding biologic or small molecule drugs, currently only adalimumab is approved. A narrative review of the literature on biological or small molecule drugs used in the treatment of hidradenitis suppurativa is presented. The arsenal we found is large, with multiple targets: inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-17, IL-23, IL-1, inhibitors of the janus kinase (JAK) pathway, and multiple other drugs in study. New prospective studies and comparative trials are needed to analyze the effectiveness and safety of these treatments, in an entity with a promising future.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hidradenitis suppurativa (HS), también conocida como acné inverso, es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente¹. Se caracteriza por la aparición repetida de nódulos, abscesos y fístulas, localizados predominantemente en las regiones apocrinas, como las axilas, los pliegues submamaros y la ingle². Uno de los principales problemas es el poco conocimiento que se tiene acerca de esta entidad, habiéndose descrito en la literatura retrasos de incluso 12 años para su diagnóstico. Lo anterior puede conducir a la aparición de lesiones cicatriciales ya establecidas, por lo que el tratamiento médico será más difícil³. Además de sus implicaciones cutáneas, es un padecimiento que se ha asociado a numerosas comorbilidades, incluyendo un mayor riesgo de anemia, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, espondiloartropatía, síndrome metabólico, ansiedad, depresión y un aumento de las tasas de suicidio⁴. Aunque no existen estudios multicéntricos amplios acerca de su epidemiología, la mayoría de los autores apuntan a una prevalencia estimada de 0,5-1%. La enfermedad suele comenzar en la segunda década de la vida, aunque hay casos de inicio precoz en la infancia y otros en edades más avanzadas. La HS afecta predominantemente a mujeres en una proporción de 3:1 respecto a los hombres⁵.

La patogenia de la HS sigue sin estar clara. Aunque la génesis de esta enfermedad no se ha dilucidado por completo, se cree que la aparición de la lesión se debe a la hiperqueratosis folicular dentro de la unidad pilosebácea-apocrina⁶. Se han implicado tres procesos principales en su origen: la hiperqueratosis folicular y la dilatación, la rotura folicular y una posterior respuesta inflamatoria, e inflamación crónica con cambios en la arquitectura del tejido⁷. Además, estudios recientes han aportado nuevos conocimientos sobre el papel de las citocinas en la patogenia de la HS, lo que ha contribuido a responder a algunas preguntas acerca del desarrollo de esta entidad⁶. La activación de los queratinocitos conduce a un aumento de la secreción de los péptidos antimicrobianos (p. ej., psoriasina y calgranulina) y de las citocinas inflamatorias (p. ej., la interleucina [IL]-1 β , la IL-18, la IP-10 y los RANTES)⁷. La inflamación del epitelio folicular eleva la producción de la citoqueratina 16 en el infundíbulo y provoca la alteración e involución de las glándulas sebáceas asociadas al folículo⁸. Estas anomalías producen la hiperqueratinización folicular, con una dilatación retrógrada y activación endógena de la inflamación del huésped, especialmente centrada en una respuesta Th1

y Th17, modificando el microambiente folicular^{9,10}. Tras el evento agudo primario, la inflamación crónica se mantiene por la infiltración continua de neutrófilos a través de la lipocalina-2, lo que conduce a cambios arquitectónicos permanentes típicamente en forma de fibrosis organizada¹¹. Hasta 30-42% de los pacientes con HS tienen antecedentes familiares y varios presentarán mutaciones en alguno de los componentes del complejo de la γ -secretasa (especialmente NCSTN, PSEN1, PSENEN y POGUT1). Este es un complejo importante implicado en la patogenia de la HS, que lleva a un deterioro de la señalización Notch 1, que altera la homeostasis de la unidad infundibular^{12,13}. El papel de los microorganismos en la patogenia de la HS también es controvertido. Se ha encontrado un predominio de especies de *Staphylococcus* y bacterias anaeróbicas¹⁴. En cuanto a los factores modificables involucrados en la génesis o el empeoramiento de la HS, se ha hallado una relación con el tabaquismo, considerado el factor exógeno más importante y presente hasta en 90% de los pacientes con HS¹⁵. También contribuyen otros, como el sobrepeso y la obesidad, la ropa ajustada y la fricción excesiva, ciertos fármacos como el litio, la quetiapina o el disulfiram. Además, se han descrito casos de agravamiento con la isotretinoína, por lo que su uso se reserva para personas con HS en las que predomina el acné, ya que su eficacia es controvertida en otras lesiones de HS. Este padecimiento también se ha asociado al empleo de ciertos desodorantes y a la depilación traumática¹⁶. Debido a su patogenia multifactorial y a su curso crónico, se trata de una enfermedad compleja, en la que el tratamiento debe ser individualizado y acorde a las necesidades de cada momento según la evolución de la entidad. Las pautas de terapia de la HS varían según los distintos países.

El algoritmo de manejo acordado por la Fundación Europea de Hidradenitis Suppurativa (EHSF) establece que se realice una escalada de tratamiento en función de su gravedad¹⁷. La terapia antibiótica tópica se utiliza como primera línea para limitar el sobrecrecimiento bacteriano causado por una reacción inflamatoria exagerada. En los casos más graves o refractarios, se amplía el abanico terapéutico. Las terapias orales incluyen antibióticos orales o intravenosos (iv) (clindamicina, rifampicina, metronidazol, moxifloxacina, ertapenem, etc.), retinoides sistémicos, antiandrógenos sistémicos, anticonceptivos hormonales, metformina, gluconato de zinc, dapsona, metotrexato o ciclosporina. Los tratamientos intervencionistas consisten en pequeñas infiltraciones con corticoesteroides, cirugías para liberar fístulas («deroofing») o grandes colgajos o injer-

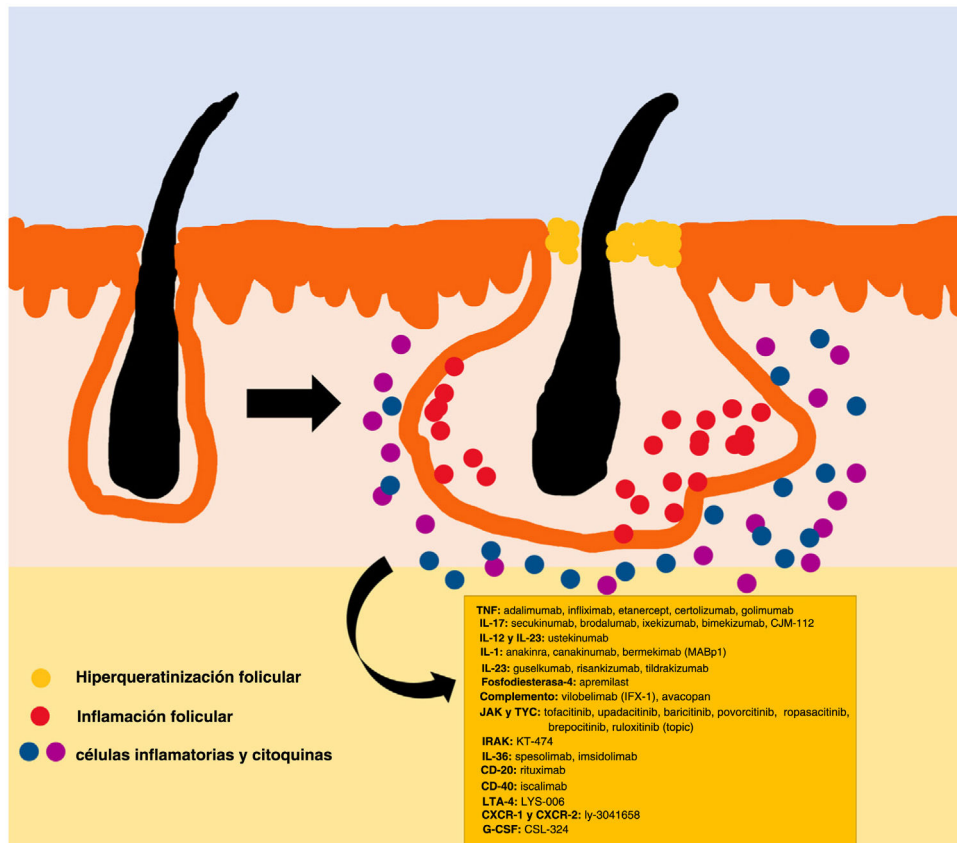


Figura 1 Vías inflamatorias en la hidradenitis supurativa.

Fuente: elaboración propia.

tos para abordar los defectos mayores¹⁸⁻²¹. La HS estuvo privada del uso de tratamientos biológicos o de moléculas pequeñas hasta el año 2015, cuando la EMA y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) aprobaron el empleo del adalimumab para la HS grave refractaria a otras terapias^{22,23}. Con la implicación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en su patogenia, se han estudiado progresivamente nuevas citocinas y dianas moleculares para la HS grave, como la IL-1, la IL-17, la IL-23, la IL-36, el complemento 5 a (C5a), el receptor C5a, la vía de la Janus quinasa (JAK) o la fosfodiesterasa 4 (FDE4)²⁴⁻²⁹. Un resumen gráfico de la fisiopatología de la HS puede encontrarse en la [fig. 1](#)²⁸. Sin embargo, a pesar de las múltiples dianas estudiadas y de los numerosos estudios prospectivos y ensayos clínicos en funcionamiento, aún no existe un algoritmo terapéutico estandarizado en aquellos pacientes con fracaso o con la contraindicación del uso de adalimumab en la HS grave. El objetivo de este trabajo es presentar una revisión narrativa actualizada de los resultados obtenidos con fármacos biológicos y de moléculas pequeñas en el tratamiento de la HS grave.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda narrativa de la literatura en Medline y Google Scholar, desde el primero de enero de 2000 hasta el primero de abril de 2023 con las palabras clave de

«hidradenitis», «hidradenitis supurativa», «tratamiento sistémico», «tratamiento», «terapia», «biológicos», «moléculas pequeñas», «nuevo tratamiento», «nuevas perspectivas», «adalimumab», «infliximab», «golimumab», «etanercept», «ustekinumab», «secukinumab», «brodalumab», «ixekizumab», «bimekizumab», «guselkumab», «risankizumab», «tildrakizumab», «upadacitinib», «tofacitinib», «baricitinib», «jak», «jak inhibitor», «janus kinase». Asimismo, se efectuó una búsqueda en <https://clinicaltrials.gov/>, a través de la pestaña «Other terms» e incluyendo el término «hidradenitis supurativa». Se tomaron en cuenta todos los estudios, sin limitación en el número de pacientes ni en el diseño del mismo. La búsqueda se redujo a artículos en inglés y español. Se realizó una selección de los trabajos según su resumen (*abstract*), y se seleccionaron por su relevancia tras la lectura de los mismos. En relación con los ensayos clínicos, se recogieron los más relevantes, haciendo hincapié en los que fueran de fase 2 o superior, excepto algunos de fase 1 con un mecanismo de acción muy novedoso. El investigador principal (MMP) supervisó la búsqueda y selección de los estudios. Este proceso fue confirmado posteriormente por otro investigador (RBE).

Resultados

Los estudios más relevantes realizados o que están en curso con diversos fármacos sistémicos y de molécula pequeña

Tabla 1 Medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas utilizados actualmente o en fase de investigación para el tratamiento de la HS

Diana	Agente	Eficacia	Máxima evidencia disponible actualmente	Referencias
TNF	Adalimumab	A la semana 12, 41,8% en el PIONEER y 58,9% en el PIONEER II alcanzaron la HiSCR	EC en fase, único aprobado actualmente	22,23,30,31
	Infliximab	Tasa de respuesta conjunta de 83%	Reciente RS y MA	34-37
	Etanercept	20% alcanzó una mejora de 50% o más en la PGA a la semana 12	EC fase 2	38-40
	Certolizumab	Eficacia aislada en pequeñas series, especialmente en mujeres embarazadas	EC y SC	41,42
	Golimumab	66% logró una HiSCR en pacientes con fracaso previo a adalimumab o infliximab	RS	43-45
IL-17	Secukinumab	Una HiSCR 41,8-46,1% en la semana 16 y HiSCR 62,2-65% en la semana 52	EC fase 3	47-49
	Brodalumab Ixekizumab	HiSCR 100% en la serie más grande Eficacia en casos aislados	RS RC y SC	50-53 54,55
	Bimekizumab	HiSCR 47,8-52% en la semana 16 y HiSCR > 75% en la semana 52, con HiSCR75 55% en la semana 52	EC fase 3	56,57
	CJM-112	Tasa de respuesta HS-PGA del 32,3% en la semana 16	EC fase 2	58,59
IL-12 e IL-23	Ustekinumab	HiSCR objetivo del 50% en la semana 16 con dosis como en la enfermedad de Crohn	RC, SC y ER	60-63
IL-1	Anakinra	78% del grupo de tratamiento alcanzó una disminución de > 50% en la puntuación de actividad de la enfermedad	EC fase 2	64,65
	Canakinumab Bermekimab (MABp1)	Resultados contradictorios en series cortas Tasas objetivo de HiSCR en la semana 12 de 61% en los pacientes «naïf» anti-TNF y de 63% en los que habían fracasado al anti-TNF	RC y SC EC fase 2	66,67 68,69
IL-23	Guselkumab	La HiSCR alcanzó entre 50,8 y el 65% a dosis de 200 mg s.c., cada cuatro semanas	EC fase 2b	70-72
	Risankizumab	HiSCR en la semana 16 43,4% (180 mg), 41,5% (360 mg) y 41,5% (placebo), no alcanzándose el criterio de valoración principal	EC fase 2	73,74
	Tildrakizumab	Tratamiento potencial en series pequeñas, medidas de resultado no homogéneas	RC, ER	75
FDE-4	Apremilast	HiSCR 53,3% en la semana 16 y sostenida tras 2 años de tratamiento	EC fase 2	76,77
Complemento	Vilobelimab (IFX-1)	HiSCR 51,5% en la semana 16 frente a 47,1% en el grupo placebo	EC fase 2	78,79
	Avacopan	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	80
JAK y TYK	Tofacitinib	Resultados satisfactorios en series cortas	RC y SC	81
	Upadacitinib	En un reciente EC de fase 2, 75% (n = 15/20) alcanzó la HiSCR50 en la semana 4, aumentando a 100% en la semana 12 y manteniéndose en la semana 24	EC fase 2	82,83
	Baricitinib	Único caso en la literatura	RC	84

Tabla 1 (continuación)

Diana	Agente	Eficacia	Máxima evidencia disponible actualmente	Referencias
	Povorcitinib (INCB054707)	HiSCR 88% en el grupo de 90 mg/día en la semana 16	EC fase 2	85
	Ropasacitinib	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	89
	Brepocitinib	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	89
	Ruxolitinib (tópico)	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	86,87
IRAK-4	KT-474	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	90
IL-36	Spesolimab	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	91
	Imsidolimab	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	92
CD-20 C	Rituximab	Postuló su eficacia en pequeñas series de casos	RC y SC	93
CD-40	Iscalimab	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	94
LTA-4	LYS-006	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	95
CXCR1 y CXCR2	LY-3041658	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 2	95
G-CSF	CSL-324	No hay resultados actuales en la literatura, pendiente de EC	EC fase 1	96

CD: cluster de diferenciación; CXCR 1 y 2: receptor de quimioquina tipo 1 y 2; EC: ensayo clínico; ER: estudios retrospectivos; FDE: fosfodiesterasa; G-CSF: factor estimulante de granulocito colonia; HS: hidradenitis supurativa; HiSCR: respuesta clínica en la hidradenitis supurativa, definida como una reducción de $\geq 50\%$ en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios), sin aumento del número de abscesos o fístulas drenantes con respecto al valor inicial; IL: interleucina; JAK: janus quinasa; LTA: antagonista de leucotrienos; MA: meta-análisis; RC: reporte de caso; RS: revisión sistemática; s.c.; SC: series de casos; TNF: factor de necrosis tumoral; TYK: tirosina cinasa. Fuente: elaboración propia.

para la HS grave se presentan a continuación y se resumen en la [tabla 1](#).

Agentes anti-TNF-alfa

El único fármaco aprobado hasta la fecha para la HS es el adalimumab, hecho que se consolidó tras los resultados de los ensayos PIONEER I y PIONEER II, con tasas de respuesta en la semana 12 significativamente superiores para los grupos que recibieron este medicamento semanalmente que para los grupos placebo: 41,8 vs. 26,0% en el PIONEER I ($p = 0,003$) y 58,9 vs. 27,6% en el PIONEER II ($p < 0,001$) y un buen perfil de seguridad^{22,23,30,31}. En los pacientes no respondedores o con alguna contraindicación para el adalimumab, el rango terapéutico es amplio, y no existe un algoritmo claro para su manejo. La buena respuesta inicial en algunos casos, seguida de un fracaso secundario, dió lugar a estudios en los que se analizó la intensificación del adalimumab a partir de su dosis estándar de 80 mg/14 días a 80 mg/7 días, demostrando una tasa de mejoría^{32,33}. Además de este

fármaco, se han estudiado otros agentes anti-TNF para el tratamiento de la HS. El infliximab ha demostrado su eficacia en diversos estudios^{34,35}. Una reciente revisión sistemática y un metaanálisis reveló que la tasa de respuesta conjunta de los pacientes con HS al infliximab fue de 83% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,71-0,91), con un perfil de efectos secundarios favorable³⁶. Paralelamente a la intensificación de la dosis que algunos autores sugieren para el adalimumab, hay otros que han hallado una mayor eficacia del infliximab cuando se administra a dosis similares a las de la enfermedad inflamatoria intestinal: 7,5 mg/kg cada cuatro semanas o incluso 10 mg/kg cada cuatro semanas³⁷. En cuanto al etanercept, en el ensayo de Giamarellos-Bourboulis et al.,³⁸ se encontró una reducción de la carga de enfermedad a la semana 12, pero no se especificaron los valores. Posteriormente, en el estudio de Lee et al.³⁹, solo tres de los 15 pacientes alcanzaron el resultado primario, definido como una mejoría de 50% o más en la PGA a la semana 12. Por lo tanto, no se ha logrado una evidencia suficiente de la eficacia del etanercept, así como tampoco se tiene para la recomendación de este fármaco como tratamiento de la HS grave⁴⁰.

Respecto al certolizumab, se han encontrado pocos artículos sobre su uso en el abordaje de la HS. La mayoría de estos, eran pequeñas series de casos, generalmente con resultados favorables, pero con la posibilidad de que esto se deba a un sesgo de publicación propio del reducido tamaño muestral. Debido a su farmacodinámica, este medicamento evita el paso placentario, lo que lo convierte en una opción atractiva en pacientes embarazadas con HS grave^{41,42}. Por último, en relación con los agentes anti-TNF, el golimumab demostró inicialmente su utilidad en reportes y series pequeñas de casos^{43,44}, lo que se vio reforzado con la publicación de una serie retrospectiva con 13 pacientes que fracasaron al adalimumab y tuvieron buenos resultados con el golimumab, por lo que este podría ser una opción en sujetos con fracaso al adalimumab⁴⁵.

Agentes anti-IL-17

La IL-17 se ha implicado en numerosos estudios en la patogénesis de la HS²⁴. En los ensayos clínicos de fase 3 SUNSHINE y SUNRISE, el secukinumab superó el criterio de valoración primario en la semana 16, con respuestas sostenidas a la semana 52. A las 16 semanas, en el ensayo SUNSHINE, 45% de los pacientes tratados con el secukinumab 300 mg/14 días alcanzaron la respuesta clínica en la HS, definida como una reducción de $\geq 50\%$ en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios), sin aumento del número de abscesos o fístulas drenantes con respecto al valor inicial (HiSCR), frente a 41,8% de los sujetos manejados con el secukinumab 300 mg/28 días o 33,7% en el grupo placebo. En el ensayo SUNRISE, los resultados a las 16 semanas fueron ligeramente mejores para el secukinumab 300 mg/14 días, con una respuesta HiSCR de 46,1 vs. 42,3% en los pacientes con el secukinumab 300 mg/28 días o 31,2% en el grupo placebo. Recientemente se publicaron los resultados en la semana 52, con un porcentaje de sujetos que alcanzaron la HiSCR de 56,4% con el secukinumab 300 mg/14 días y de 56,3% con el secukinumab 300 mg/28 días en el estudio SUNSHINE, mientras que el porcentaje de aquellos que lograron la HiSCR en el estudio SUNRISE fue de 65% con el secukinumab 300 mg/14 días y de 62,2% con el secukinumab 300 mg/28 días. En ambos ensayos, la tasa de efectos secundarios fue leve, siendo el más frecuente el dolor de cabeza⁴⁶. Un estudio reciente retrospectivo multicéntrico de 47 pacientes con HS grave demostró que 48,9% ($n = 23/47$) de ellos alcanzaron una HiSCR objetiva, con acontecimientos adversos en el 6,4% ($n = 3/47$)⁴⁷. Esta eficacia ha sido respaldada en algunos estudios recientes con periodos de observación más prolongados⁴⁸. Al demostrar la disminución de la carga de la enfermedad de la HS mediante el bloqueo del receptor de IL-17A, se empezó a utilizar el brodalumab en su tratamiento^{49,50}. Únicamente se han presentado pequeñas series de casos, la mayor de ellas con 10 pacientes a los que se les administró 210 mg en las semanas 0, 1 y 2 y posteriormente cada dos semanas. En este estudio, todos los sujetos (100%) alcanzaron el objetivo de la HiSCR, y 80% lograron un cambio de categoría IHS4 en la semana 12. El logro de la HiSCR se produjo ya en la segunda semana, con un perfil de seguridad favorable⁵¹. Recientemente, se ha propuesto la intensificación terapéutica con el brodalumab, utilizando un régimen semanal en lugar de quincenal⁵². En

cuanto al ixekizumab, no hay estudios con evidencia suficiente para recomendar su uso en el tratamiento de la HS grave, limitándose la bibliografía a pequeños informes y series de casos^{53,54}. Por último, en relación con esta vía, cabe destacar los resultados del bimekizumab, un inhibidor dual de la IL 17-A y 17-F, los cuales se presentaron en la Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología del 2023, en sus dos fases 3 (BE HEARD I y BE HEARD II), logrando mejoras estadísticamente significativas y clínicamente constantes frente al placebo, tanto en los signos como en los síntomas de la HS a la semana 16, que se mantuvieron hasta la semana 48. Esto lo posiciona como un arma terapéutica prometedora. En la semana 16 de los ensayos, 47,8% de los pacientes de BE HEARD I y 52% de los de BE HEARD II experimentaron la reducción de 50% en los abscesos cutáneos y los nódulos inflamatorios. Esto se comparó con 28,7% y 32% del placebo, respectivamente. En la semana 48, las respuestas clínicas se mantuvieron con el tratamiento continuo con el bimekizumab, ya que más de 75% de las personas alcanzaron la HiSCR50, y más de 55% lograron la HiSCR75 en la semana 48. El perfil de seguridad del bimekizumab en BE HEARD I y BE HEARD II fue coherente con el de los estudios anteriores, sin que se observaran nuevas alertas de seguridad^{55,56}. El CJM112, otro anticuerpo monoclonal que neutraliza la IL-17 soluble y la IL-17A/F, en un estudio controlado aleatorizado de fase II, ha demostrado una tasa de respuesta a HS-PGA de 32,3% en la semana 16, frente a 12,5% en los pacientes tratados con placebo^{57,58}.

Agentes anti-IL-12 e IL-23

El ustekinumab, un inhibidor dual de la IL-12 y la IL-23 mediante el bloqueo de su subunidad p40 común, ha demostrado su eficacia en varios casos de HS⁵⁹. Además, se ha postulado un aumento de la misma con la administración iv con dosis de 90 mg cada ocho o incluso seis o cuatro semanas, una dosis como la utilizada en la enfermedad de Crohn⁶⁰⁻⁶², alcanzando en un estudio retrospectivo 50% ($n = 7/14$) de la HiSCR objetivo y con una reducción del dolor en 71,4% de los pacientes a la semana 16⁶².

Agentes anti-IL-1

La familia de la IL-1 es un complejo que interviene en el correcto funcionamiento y regulación del sistema inmunitario innato, vinculando las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y su fallo está relacionado con la psoriasis, la HS y la dermatitis atópica. El anakinra, un inhibidor de los receptores de la IL-1, ha demostrado ser eficaz en algunas series de pacientes, especialmente a dosis de 200 mg/día⁶³. En un ensayo clínico controlado con placebo, en la semana 12 se utilizó como criterio de valoración primario una disminución de $> 50\%$ en la puntuación de actividad de la enfermedad, que logró 78% del grupo tratado y 30% del grupo placebo. Sin embargo, estos resultados no se han verificado posteriormente en ensayos más amplios y, además, se han notificado recaídas tempranas y frecuentes⁶⁴. El canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β , aporta datos controvertidos en la HS, con pequeñas series con resultados positivos⁶⁵ y otras con resultados negativos⁶⁶. El bermekimab (también denominado MABp1), un anticuerpo

inhibidor específico de la IL-1 α , ha mostrado en un ensayo clínico reciente de fase II rangos de objetivos de la HiSCR en la semana 12 de 61% en pacientes «naïf» a anti-TNF y de 63% en los que habían fracasado a los anti-TNF⁶⁷. Actualmente, se están reclutando sujetos para un nuevo ensayo aleatorizado de fase II (NCT04988308) con este fármaco⁶⁸.

Agentes anti-IL-23

En cuanto a los agentes anti-IL-23, estos han revelado ser eficaces en algunas series de casos⁶⁹. En un estudio de fase IIb, doble ciego y controlado con placebo (NOVA-trial, NCT03628924) en el que se comparó el guselkumab a una dosis de 200 mg/4 semanas por vía subcutánea en las semanas 0, 4, 8 y 12 vs. 1.200 mg por vía iv en las semanas 0, 4 y 8 seguidos de 200 mg por vía subcutánea vs. placebo, se observó que la HiSCR se alcanzó en la semana 16 en 50,8% de los pacientes tratados con la administración subcutánea vs. 45% de los intravenosos⁷⁰. Un reciente ensayo multicéntrico de fase IIa con el guselkumab a 200 mg s.c., cada cuatro semanas durante 16 semanas muestra que 65% (n = 13/20) alcanzaron la HiSCR también con una disminución significativa de la mediana de la puntuación IHS4 (8,5-5,0, p = 0,002) y de la mediana del recuento de AN (6,5-4,0, p = 0,002)⁷¹. El risankizumab había exhibido su posible uso terapéutico en la HS en pequeñas series de casos⁷². Sin embargo, el ensayo aleatorizado publicado recientemente con 243 pacientes (risankizumab 180 mg, n = 80; risankizumab 360 mg, n = 81; placebo, n = 82) demostró que la HiSCR se alcanzó en 46,8% de los sujetos con risankizumab 180 mg, 43,4% con risankizumab 360 mg, y 41,5% con placebo a la semana 16, no logrando el criterio de valoración primario, por lo que el estudio se dio por finalizado anticipadamente⁷³. Los datos con el tildrakizumab son escasos. La serie más amplia con nueve pacientes mostró su potencial uso terapéutico en la HS⁷⁴.

Agentes anti-FDE-4

El apremilast, un inhibidor oral de la FDE-4, demostró su eficacia en un ensayo 3:1 a una dosis de 30 mg/12 h en comparación con el placebo, alcanzando 53,3% del objetivo de la HiSCR vs. 0% en el grupo placebo⁷⁵. Estas respuestas se confirmaron en el seguimiento a dos años⁷⁶. Estos resultados han sido apoyados por otras series pequeñas pero, hasta el momento, carecemos de estudios prospectivos comparativos con más evidencias que apoyen su uso generalizado.

Inhibidores del complemento

Se ha demostrado la implicación de la vía del complemento en la patogénesis de la HS. El vilobelimab (IFX-1), un anticuerpo monoclonal anti-C5a, mostró tasas de HiSCR diana de 75% en un ensayo abierto⁷⁷. Posteriormente, en un ensayo de fase 2 (NCT03487276) se ha revelado una HiSCR de 51,5% a una dosis de 800 mg iv cada cuatro semanas, aunque la respuesta con placebo fue de 47,1%⁷⁸. El avacopan, otro inhibidor oral de C5a ya utilizado en las vasculitis ANCA + y en el síndrome urémico hemolítico atípico, está siendo

evaluado en un ensayo (NCT03852472) frente a placebo, pero los resultados aún no se han publicado⁷⁹.

Vía JAK/STAT

Con un uso cada vez mayor en la dermatología, se ha descrito un papel clave de la señalización de estrés y la activación de la JAK/transductor de señales y activador de la transcripción 1 (STAT1) en la progresión de la HS, lo que convierte a esta vía en una posible diana terapéutica. El tofacitinib se ha descrito como un tratamiento satisfactorio de la HS en casos aislados⁸⁰. En un estudio reciente de cohortes retrospectivo de vida real, el upadacitinib demostró que 75% (n = 15/20) de los individuos alcanzaron la HiSCR50 en la cuarta semana, aumentando al 100% en la semana 12 y manteniéndose los resultados prometedores en la semana 24⁸¹. Existe un ensayo clínico de fase 2 en curso que evalúa el upadacitinib en la HS (NCT04430855)⁸². Solo se ha descrito en la literatura un caso de tratamiento de la HS con el baricitinib⁸³. El INCB054707 (povorcitinib) es un nuevo inhibidor de JAK-1 que se está evaluando en tres ensayos clínicos (NCT03569371, NCT03607487 y NCT04476043). En el NCT03607487, se demostraron mayores tasas de respuesta en el grupo de 90 mg/día (HiSCR 88%) frente al placebo (HiSCR 57%), aunque la tasa de efectos adversos fue sustancial, presentando hasta un tercio de los pacientes efectos adversos de grado 3 o 4⁸⁴. Últimamente, también se ha postulado su utilidad tópica con el ruxolitinib⁸⁵, como ya se ha establecido en otras entidades como el vitiligo o la alopecia areata. Su eficacia se está probando en dos ensayos clínicos, uno de ellos en fase de reclutamiento y otro en curso, empleando el ruxolitinib tópico al 1,5%⁸⁶.

Otras dianas

Existen numerosas dianas nuevas que se están evaluando para el tratamiento de la HS^{87,88}. El IRAK-4 es un regulador inmunitario múltiple, principalmente del sistema inmunitario innato. El KT-474, un inhibidor de IRAK-4, se está evaluando para el manejo de la HS en un ensayo de fase 1 (NCT04772885), así como en uno de fase 2 (NCT04092452), un ensayo con tres fármacos anticinasa que también incluye el ropasacitinib (PF-06826647), un inhibidor de la tirosina cinasa 2 (TYK2), y el brepocitinib (PF-06700841) un inhibidor dual del TYK2/JAK1⁸⁹. No hemos encontrado ningún estudio que evalúe el tocilizumab u otro fármaco anti-IL-6 en el tratamiento de la HS. La IL-36 se ha implicado en la patogénesis de enfermedades autoinflamatorias, autoinmunes e infecciosas. Su elevación en la HS podría representar una nueva diana terapéutica para el spesolimab y el imsidolimab, dos anticuerpos monoclonales anti-IL-36 empleados en la psoriasis pustulosa generalizada. Ambos fármacos están siendo calificados en dos ensayos clínicos de fase 2 (NCT04762277 spesolimab⁹⁰ y NCT04856930 imsidolimab⁹¹). El rituximab, un agente monoclonal anti-CD-20, se postula como posible arma terapéutica, habiéndose establecido su eficacia en cinco casos descritos en la literatura⁹². El iscalimab (CFZ533) es un anticuerpo monoclonal que bloquea la vía CD-40, y se está estudiando en el tratamiento de la HS en un ensayo de fase II (NCT03827798)⁹³. El LYS 006, un inhibidor oral



Figura 2 Ejemplo de hidradenitis supurativa extremadamente grave. Varón de 48 años con HS de más de 20 años de evolución, refractaria a múltiples tratamientos, incluidos adalimumab a dosis altas, infliximab y ustekinumab. Actualmente, en tratamiento con bimekizumab.

Fotografías tomadas y publicadas con el consentimiento verbal y escrito del paciente. HS: hidradenitis supurativa.

de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4), se está valorando en un ensayo de fase II para el tratamiento de la HS (NCT03827798)⁹³. El LY 3041658, un anticuerpo monoclonal que bloquea las quimiocinas que se unen a los receptores CXCR1 y CXCR2, también se está analizando en un ensayo de fase 2 (NCT04493502)⁹⁴. Por último, el CSL 324 es un anticuerpo anti-factor estimulante de granulocito colonia (G-CSF) de fase 1 para el tratamiento de la HS y la pustulosis palmoplantar (NCT03972280)⁹⁵.

Discusión

El reconocimiento y tratamiento precoz de la HS es esencial para evitar su progresión a una fase crónica, con presencia de tractos fistulosos organizados que en ocasiones son refractarios a todo tipo de tratamiento médico y que requieren uno quirúrgico que en ocasiones es mutilante⁹⁶ (fig. 2). Sumado a la enfermedad y su gravedad, sus múltiples comorbilidades, y la mayor tasa de desempleo entre quienes la padecen hacen que este impacto sea aún más severo, afectando a todos los aspectos de la calidad de vida⁹⁷. El manejo preciso de esta patología requiere un abordaje multifactorial, comenzando por la educación del paciente, insistiendo en la abolición de los factores desencadenantes y precipitantes, especialmente el tabaco y la obesidad. En la mayoría de los casos, el tratamiento tópico o pequeños ciclos de antibióticos orales controlan satisfactoriamente la enfermedad. Además, en nuestra experiencia, la realización de intervenciones quirúrgicas en forma de drenaje o desbridamiento ayuda a resolver clínicamente las lesiones. Sin embargo, en aquellos pacientes que no responden a estas medidas, es necesario el uso de fármacos biológicos o de moléculas pequeñas, destacando el adalimumab como el único aprobado actualmente por las principales agencias reguladoras de medicamentos. Cuando el adalimumab fracasa, o está contraindicado, encontramos un vacío en la literatura, tratándose de pacientes complejos, cuyo manejo presenta una gran variabilidad entre los centros, utilizando diferentes dianas, incluyendo fármacos anti-IL-17, IL-23, IL-

1, inhibidores de la vía JAK o FDE-4 u otras numerosas dianas en estudio^{86,87}. La literatura proporciona resultados imprecisos para las distintas dianas. Los recientes resultados favorables obtenidos para el secukinumab^{46,47} y el bimekizumab^{55,56} en ensayos clínicos de fase 3 sugieren que podrían ser los próximos fármacos en ser aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HS grave. De esta forma, la IL-17 se situaría como la siguiente diana tras el fracaso de los anti-TNF. Serán necesarios estudios comparativos entre ambas alternativas. Otras opciones con resultados destacables, aunque en ensayos de menor nivel y por tanto lejos de su aprobación, son el infliximab³⁴⁻³⁷ (especialmente a dosis altas de 10 mg/kg/4 semanas³⁷) y el ustekinumab⁵⁹ (sobre todo con la primera administración iv y con dosis de la enfermedad inflamatoria intestinal⁶⁰⁻⁶²). También son prometedores los resultados obtenidos por el apremilast^{75,76}, a pesar de que su ensayo cuenta con un número reducido de pacientes o, en relación con dianas más novedosas, los inhibidores de la JAK quinasa, en particular el upadacitinib^{81,82} y el povorcitinib⁸⁴. En este sentido, también cabe destacar la posibilidad de emplear un tratamiento tópico de moléculas pequeñas con el ruxolitinib⁸⁵, estudio que aún está en curso⁸⁶. Este abanico de terapias es el fiel reflejo de la multifactorialidad de la enfermedad y pone de manifiesto la necesidad de nuevos ensayos clínicos y de estudios prospectivos que permitan clarificar el horizonte terapéutico de la HS grave con fracaso o contraindicación al adalimumab. El futuro terapéutico de la HS es prometedor.

Limitaciones

El presente trabajo está limitado por ser narrativo y no una revisión sistemática de la literatura o un metaanálisis de los principales estudios. Además, a excepción de los fármacos más utilizados, el resto del arsenal terapéutico aquí presentado se basa a menudo en pequeñas series de casos o en ensayos clínicos en fases muy preliminares.

Conclusiones

La HS es una enfermedad multifactorial muy compleja, cuyo abordaje requiere una combinación de tratamiento médico tópico, sistémico y quirúrgico. Actualmente, el único fármaco biológico o de molécula pequeña aprobado es el adalimumab. En pacientes con fracaso o contraindicación para este agente, existen numerosas opciones terapéuticas que abarcan diversas dianas, la mayoría de ellas citocinas proinflamatorias. Se necesitan nuevos estudios prospectivos y ensayos comparativos para dilucidar un algoritmo terapéutico estandarizado para los sujetos con HS grave.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012;366:158–64, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1014163>.

2. Kouris A, Platsidakis E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2016;232:687–91, <http://dx.doi.org/10.1159/000453355>.
3. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J*. 2014;90:216–21, <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-131994>.
4. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:50–61, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16677>.
5. 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;133:97–103, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.255>.
6. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1045–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>.
7. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol*. 2018;9:2965, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02965>.
8. Janse IC, Blok JL, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units? *Br J Dermatol*. 2017;176:1659–61, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14992>.
9. Somogyi O, Dajnoki Z, Szabó L, Gáspár K, Hendrik Z, Zouboulis CC, et al. New data on the features of skin barrier in hidradenitis suppurativa. *Biomedicines*. 2023;11:127, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11010127>.
10. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Händel E, Babel N, Zeleznak C, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;177:1385–93, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15424>.
11. Nazzaro G, Calzari P, Passoni E, Vaianti S, Moltrasio C, Barbareschi M, et al. Vascularization and fibrosis are important ultrasonographic tools for assessing response to adalimumab in hidradenitis suppurativa: prospective study of 32 patients. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14706, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14706>.
12. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of genetics to the susceptibility to hidradenitis suppurativa in a large, cross-sectional Dutch twin cohort. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1359–62, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3630>.
13. Li A, Peng Y, Taiclet LM, Tanzi RE. Analysis of hidradenitis suppurativa-linked mutations in four genes and the effects of PSEN1-P242LfsX11 on cytokine and chemokine expression in macrophages. *Hum Mol Genet*. 2019;28:1173–82, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddy414>.
14. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Coignard-Biehler H, Duchatelet S, Delage M, et al. The microbiological landscape of anaerobic infections in hidradenitis suppurativa: a prospective metagenomic study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:282–91, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix285>.
15. König A, Lehmann C, Rempel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 1999;198:261–4, <http://dx.doi.org/10.1159/000018126>.
16. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:51–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.02.013>.
17. Zouboulis CC. 11th European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF) e.V. Conference – innovating the HS future. *Exp Dermatol*. 2022;31:5–8, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14576>.
18. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poirée S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin–moxifloxacin–metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2011;222:49–58, <http://dx.doi.org/10.1159/000321716>.
19. Stellan AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ*. 1989;298:28–9, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6665.28>.
20. Farrell AM, Randall VA, Vafaei T, Dawber RP. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1999;141:1138–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03224.x>.
21. Bermudez NM, Hargis A, Yaghi M, Lev-Tov H. Hidradenitis suppurativa: surgery, lasers, and emerging techniques. *Surg Technol Int*. 2023;22:42, <http://dx.doi.org/10.52198/23.STI.42.WH1659>.
22. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165:391–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x>.
23. Jemec GBE, Gottlieb A, Forman S, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: results from PIONEER II, a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;72:AB45.
24. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020;201:121–34, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13449>.
25. Di Caprio R, Balato A, Caiazzo G, Lembo S, Raimondo A, Fabbrocini G, et al. IL-36 cytokines are increased in acne and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:673–8.
26. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:736–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-017-1769-5>.
27. Saraç Öztürk G, Ergun T, Peker Eyüboğlu İ, Akkiprik M. Serum high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-17A and IL-23 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Cytokine*. 2021;144:155585, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155585>.
28. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1930, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.17267.1>.
29. Huang C-H, Huang I-H, Tai C-C, Chi C-C. Biologics and small molecule inhibitors for treating hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2022;10:1303, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10061303>.
30. 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;375:422–34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504370>.
31. Jemec GBE, Okun MM, Forman SB, Gulliver WPF, Prens EP, Mrowietz U, et al. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:967–75, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17919>.
32. Zouboulis CC, Hansen H, Caposiena Caro RD, Damiani G, Delorme I, Pascual JC, et al. Adalimumab dose intensification in recalcitrant hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*. 2020;236:25–30, <http://dx.doi.org/10.1159/000503606>.
33. Sánchez Martínez EM, Murray G, Alfageme Roldán F, García Ruiz R, Tobin AM, Zouboulis CC. Adalimumab dose intensifi-

- cation in hidradenitis suppurativa: effectiveness and safety results of a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2021;185:863–5, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.20525>.
34. Paradela S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:278–83, <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2012.683767>.
 35. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170:986–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12713>.
 36. Shih T, Lee K, Grogan T, De DR, Shi VY, Hsiao JL. Infliximab in hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15691, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15691>.
 37. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: a novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1094–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.071>.
 38. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2008;158:567–72, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08372.x>.
 39. Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:565–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.898>.
 40. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannidos D. Etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:82–3, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0545>.
 41. Wohlmuth-Wieser I, Alhusayen R. Treatment of hidradenitis suppurativa with certolizumab pegol during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2021;60:e140–1, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15286>.
 42. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10, <http://dx.doi.org/10.1177/2040622319851640>, 2040622319851640.
 43. Tursi A. Concomitant hidradenitis suppurativa and pyostomatitis vegetans in silent ulcerative colitis successfully treated with golimumab. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1511–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.09.010>.
 44. Ramos FJM, Ruiz RG, Puchades AM. Golimumab, as an alternative treatment in patients with coexisting hidradenitis suppurativa and arthritis after adalimumab failure: report of two cases. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15266, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15266>.
 45. Melendez-Gonzalez MDM, Hamad J, Sayed C. Golimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa in patients with previous TNF- α treatment failure. *J Invest Dermatol.* 2021;141:2975–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2021.04.026>.
 46. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiar Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet.* 2023;401:747–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00022-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00022-3).
 47. Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padiar-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, et al. Short-term effectiveness, safety, and potential predictors of response of secukinumab in patients with severe hidradenitis suppurativa refractory to biologic therapy: a multicenter observational retrospective study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13:1029–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-023-00906-2>.
 48. Melgosa Ramos FJ, García Ruiz R, Estébanez Corrales A, Mateu Puchades A. Long-term secukinumab efficacy in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a retrospective single-centre case series (23 patients). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:e517–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18685>.
 49. Navrazhina K, Frew JW, Grand D, Williams SC, Hur H, Gonzalez J, et al. Interleukin-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol.* 2022;187:223–33, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.21060>.
 50. Scheel CH, Rached NA, Gambichler T. Interleukin-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol.* 2022;187:138–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.21060>.
 51. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, et al. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1341–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.007>.
 52. Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG. Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol.* 2021;184:350–2, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19478>.
 53. Esme P, Botsali A, Akoglu G, Caliskan E. An anti-interleukin-17A monoclonal antibody, ixekizumab, in the treatment of resistant hidradenitis suppurativa: a case series. *Skin Appendage Disord.* 2022;8:342–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000521860>.
 54. Megna M, Ruggiero A, Di Guida A, Patri A, Fabbrocini G, Marasca C. Ixekizumab: an efficacious treatment for both psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13756, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13756>.
 55. Kimball AB, Zouboulis CC, Sayed C, et al. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: 48-week efficacy and safety from BE HEARD I & II, two phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter studies. Late-Breaking Platform Presentation at the 2023 American Academy of Dermatology Annual Meeting.
 56. 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 Dermatol.* 2021;157:1279–88, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2905>.
 57. Kaul M, Jarvis P, Rozenberg I, Kolbinger F, Di Padova F, Calonder C, et al. First-in-human study demonstrating the safety and clinical efficacy of novel anti-IL-17A monoclonal antibody CJM112 in moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:1143–51, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17071>.
 58. Novartis pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the clinical efficacy, safety, tolerability, dose relation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CJM112 in moderate to severe chronic hidradenitis suppurativa patients. Clinical Trial Registration NCT02421172, ClinicalTrials.gov; 2020. [consultado 12 Ene 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02421172>
 59. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:911–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04123.x>.
 60. Sánchez-Martínez EM, García-Ruiz R, Moneva-Léniz LM, Mateu-Puchades A. Effectiveness and safety of ustekinumab in patients with hidradenitis suppurativa using intravenous induction. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14054, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14054>.

61. Scholl L, Hessem S, Garcovich S, Bechara FG. High-dosage ustekinumab for the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol.* 2019;29:659–61, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2019.3663>.
62. Romani J, Vilarrasa E, Martorell A, Fuertes I, Ciudad C, Molina-Leyva A. Ustekinumab with intravenous infusion: results in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2020;236:21–4, <http://dx.doi.org/10.1159/000501075>.
63. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:243–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.044>.
64. Tzanetakou V, Kanni T, Giatakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2016;152:52–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3903>.
65. Houriet C, Seyed Jafari SM, Thomi R, Schlapbach C, Borradori L, Yawalkar N, et al. Canakinumab for severe hidradenitis suppurativa: preliminary experience in 2 cases. *JAMA Dermatol.* 2017;153:1195–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2392>.
66. Sun NZ, Ro T, Jolly P, Sayed CJ. Non-response to interleukin-1 antagonist canakinumab in two patients with refractory pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:36–8.
67. Gottlieb A, Natsis NE, Kerdel F, Forman S, Gonzalez E, Jimenez G, et al. A phase II open-label study of bermekimab in patients with hidradenitis suppurativa shows resolution of inflammatory lesions and pain. *J Invest Dermatol.* 2020;140:1538–4500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.024>.
68. Janssen Research & Development, LLC. A phase 2a/2b, multicenter, randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of bermekimab (JNJ-77474462) for the treatment of subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT04988308, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 24 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988308>
69. Melgosa Ramos FJ, García Ruiz R, Mateu Puchades A, Alfageme Roldán F. Guselkumab effectiveness, and posology in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a retrospective bicentric experience. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15558, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15558>.
70. Janssen Research & Development, LLC. A phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, proof-of-concept study to evaluate guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT03628924, ClinicalTrials.gov.; 2021. [consultado 23 Ene 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03628924>.
71. Dudink K, Bouwman K, Chen Y, DePrimo SE, Munoz-Elias EJ, Aarts P, et al. Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open label, mode of action study. *Br J Dermatol.* 2023;188:601–9, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljad010>.
72. Caposiena Caro RD, Pensa C, Lambiase S, Candi E, Bianchi L. Risankizumab effectiveness in a recalcitrant case of hidradenitis suppurativa after anti-TNF and anti-interleukin-17 failures. *Dermatol Ther.* 2021;34:e15116, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15116>.
73. Kimball AB, Prens EP, Passeron T, Maverakis E, Turchin I, Beeck S, et al. Efficacy and safety of risankizumab for the treatment of hidradenitis suppurativa: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;9:1–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-023-00913-3>.
74. Kok Y, Nicolopoulos J, Dolianitis C. Tildrakizumab as a potential long-term therapeutic agent for severe Hidradenitis Suppurativa: a 15 months experience of an Australian institution. *Aust J Dermatol.* 2021;62:e313–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.13559>.
75. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:80–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.046>.
76. Aarts P, Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP, van Straalen KR. Long-term treatment with apremilast in hidradenitis suppurativa: a 2-year follow-up of initial responders. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:258–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.113>.
77. Giamarellos-Bourboulis EJ, Argyropoulou M, Kanni T, Spyridopoulos T, Otto I, Zenker O, et al. Clinical efficacy of complement C5a inhibition by IFX-1 in hidradenitis suppurativa: an open-label single-arm trial in patients not eligible for adalimumab. *Br J Dermatol.* 2020;183:176–8, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18877>.
78. InflaRx GmbH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study to determine efficacy and safety of IFX-1 in subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa. In Clinical Trial Registration NCT03487276, ClinicalTrials.gov. [consultado 19 Dic 2022] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03487276>.
79. ChemoCentryx. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of avacopan in subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT03852472, ClinicalTrials.gov.; 2020. [consultado 21 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852472>.
80. Sadeghzadeh Bazargan A, Pashaei A, Goodarzi A. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with tofacitinib: two cases and a review of the literature. *Oxf Med Case Rep.* 2023;2023:omad003, <http://dx.doi.org/10.1093/omcr/omad003>.
81. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:1440–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.047>.
82. Abbvie. A study of oral upadacitinib tablet compared to placebo in adult participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa to assess change in disease symptoms. Clinical Trial Registration NCT04430855, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 2 Ene 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04430855>.
83. Olbrich P, Cortés JI, Neth O, Blanco-Lobo P, IEI, Dermatology and Rheumatology Research group. STAT1 gain-of-function and hidradenitis suppurativa successfully managed with baricitinib. *J Clin Immunol.* 2023;7:1–4.
84. Incyte Corporation. A phase 2, open-label, single-arm study of the safety of INCB054707 in participants with hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT03607487, ClinicalTrials.gov.; 2021. [consultado 28 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03607487>
85. Schell SL, Cong Z, Sennett ML, Gettle SL, Longenecker AL, Goldberg SR, et al. Keratinocytes and immune cells in the epidermis are key drivers of inflammation in hidradenitis suppurativa providing a rationale for novel topical therapies. *Br J Dermatol.* 2023;188:407–19, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljac096>.
86. Incyte Corporation. Topical ruxolitinib 1.5% for hidradenitis suppurativa treatment. Clinical Trial Registration NCT04414514, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 23 Abr 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414514>
87. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, et al. Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment

- of hidradenitis suppurativa. *Drugs*. 2021;81:1397–410, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01566-2>.
88. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Moks Z. New and emerging targeted therapies for hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3753, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073753>.
89. Pfizer. A phase 2 A, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study evaluating the safety and efficacy of PF-06650833, PF-06700841, and PF-06826647 in adults with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT04092452, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 29 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04092452>
90. Boehringer Ingelheim. Randomized, double-blind, placebo-controlled, study of spesolimab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT04762277, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762277>
91. AnaptysBio, Inc. A phase 2, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of imsidolimab (ANB019) in the treatment of subjects with hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT04856930, ClinicalTrials.gov.; 2021. [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856930>
92. Seigel K, Croitoru D, Lena ER, Dienes S, Alsukait S, Piguet V. Utility of rituximab in the treatment of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2023;27:176–7, <http://dx.doi.org/10.1177/12034754231154261>.
93. Novartis Pharmaceuticals. A randomized, subject and investigator blinded, placebo-controlled and multi-center platform study, to assess efficacy and safety of different investigational drugs in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT03827798, ClinicalTrials.gov.; 2021. [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03827798>
94. Eli Lilly and Company. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of LY3041658 in adults with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Clinical Trial Registration NCT04493502, ClinicalTrials.gov.; 2022. [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493502>
95. CSLBehring. A multicenter, open-label, 2-regimen, repeat-dose study to assess the safety and pharmacokinetics of intravenous CSL324 in subjects with hidradenitis suppurativa and palmo-plantar pustulosis. Clinical Trial Registration NCT03972280, ClinicalTrials.gov.; 2021. [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972280>
96. Roustan G. Hidradenitis suppurativa: need for early diagnosis and management of the disease and associated conditions. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110:261, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.03.006>.
97. Chernyshov P, Zouboulis C, Aragonés LT, Jemec G, Svensson A, Manolache L, et al. Quality of life measurement in hidradenitis suppurativa: position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on quality of life and patient-oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1633–43, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15519>.