

HIDRADENITIS SUPURATIVA
NUEVOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS Y
ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO TERAPÉUTICO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2023-2024

Presentado por: María Torregrosa Benito

Tutelado por: Dr. Jesús Vega Gutiérrez

RESUMEN

Introducción. La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo que afecta mayoritariamente a las áreas corporales donde existen glándulas sudoríparas apocrinas. Tiene un curso crónico y recidivante, presentándose en forma de brotes con lesiones inflamatorias dolorosas, supurativas y malolientes como nódulos, abscesos y fístulas que, tras curar, dejan cicatrices y tractos fibrosos. Tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo. Actualizar los datos disponibles sobre los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la HS. Elaboración de un protocolo terapéutico actualizado que incluya el empleo de doble biológico.

Material y Métodos. Revisión bibliográfica sistematizada de los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, UpToDate y Scopus, sin límite de idioma ni diseño de estudio. Se excluyeron artículos sobre la combinación de fármacos biológicos en otras enfermedades dermatológicas o que hicieran referencia exclusivamente a un tipo de tratamiento no biológico.

Resultados. Se seleccionaron un total de 15 artículos. Dos de ellos hacen referencia al adalimumab, dos al guselkumab y los restantes a otros fármacos biológicos como secukinumab, ustekinumab, infliximab, bimekizumab, anakinra, golimumab, canakinumab, ixekizumab, risankizumab, brodalumab. Uno de los artículos menciona la combinación de doble biológico (adalimumab y ustekinumab). Se elaboró un algoritmo terapéutico actualizado.

Conclusiones. La hidradenitis es una enfermedad multifactorial muy compleja cuyo abordaje requiere una combinación de tratamiento tópico, sistémico y quirúrgico. Los fármacos biológicos tienen un papel importante en su tratamiento. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en estadios moderados y graves de la enfermedad. Los únicos fármacos biológicos aprobados actualmente para esta enfermedad incluyen el adalimumab y el secukinumab, mientras que el resto se usan fuera de las indicaciones establecidas como uso compasivo. La combinación de estos fármacos tiene un futuro prometedor, pero son necesarios más estudios comparativos.

Palabras clave. Hidradenitis supurativa, tratamiento biológico, adalimumab, secukinumab, guselkumab, infliximab, bimekizumab.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2. OBJETIVOS | 6 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 7 |
| 3.1 Revisión bibliográfica | 7 |
| 3.2 Criterios de inclusión y de exclusión | 7 |
| 3.2.1 Criterios de inclusión | 7 |
| 3.2.2 Criterios de exclusión | 7 |
| 3.3 Limitaciones del estudio | 7 |
| 4. RESULTADOS | 8 |
| Agentes anti-TNF- α | 8 |
| Agentes anti-IL-17 | 9 |
| Agentes anti-IL-12 e IL-23 | 10 |
| Agentes anti-IL-23 | 10 |
| Agentes anti-IL-1 | 11 |
| Combinación de fármacos biológicos (Anti-TNF- α + anti-IL-12 e IL-23) | 11 |
| 5. DISCUSIÓN | 12 |
| 5.1 Actualización de la enfermedad y su tratamiento | 12 |
| 5.2 Propuesta de protocolo terapéutico | 15 |
| Pacientes con lesiones inflamatorias sin fístulas ni cicatrices (estadio de Hurley I o enfermedad leve) | 16 |
| Pacientes con lesiones inflamatorias con fístulas o cicatrices (estadio de Hurley II o III, enfermedad moderada o grave)..... | 16 |
| 6. CONCLUSIONES | 18 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 19 |
| ANEXO | 23 |

1. INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo que afecta a las áreas corporales donde existen glándulas sudoríparas apocrinas (axilas, región inguinal, región anogenital y areola mamaria) (1). Se considera una enfermedad infradiagnosticada. Su prevalencia se estima entre el 1-4% en Europa (2). Suele manifestarse en los primeros años de la edad adulta y es más frecuente en mujeres, en una proporción de 3,3:1 con respecto a los hombres (3).

Se presenta de forma recidivante en brotes. Las lesiones inflamatorias son dolorosas, supurativas y malolientes en forma de nódulos, abscesos y fístulas. Estas lesiones, una vez resueltas, dejan cicatrices y tractos fibrosos. Las lesiones se pueden sobreinfectar, agravando la clínica (4) (ver Anexo, figura 2). Para evaluar la gravedad de la enfermedad se pueden utilizar varias escalas. La más empleada es la estadificación clínica de Hurley, que fue la primera en utilizarse (5) (ver Anexo, tabla 1). Posteriormente se propusieron otros modelos: Sartorius Score (SS), Modified Sartorius Score (mSS), Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA), o Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), todos ellos son modelos cuantitativos (6–9). El HiSCR se define como una reducción $\geq 50\%$ en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios), sin incremento en el número de abscesos o fístulas drenantes respecto a la situación basal (10). También se ha propuesto una puntuación de gravedad específica de la HS: el índice de gravedad de la HS (HSSI) (11).

La HS puede ser una enfermedad muy invalidante con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes (12). Como resultado del dolor, la debilidad y la afectación de su vida diaria, es frecuente que sufran cuadros ansiosodepresivos, en ocasiones especialmente graves (13).

En cuanto a la etiopatogenia, no está del todo claro cómo se produce la HS. Se considera una enfermedad multifactorial relacionándose con factores genéticos, inmunológicos, hormonales e infecciosos (14–16). Se han implicado en su origen la hiperqueratosis, dilatación y rotura folicular, junto a una posterior respuesta inflamatoria que se cronifica y ocasiona cambios en la arquitectura del tejido. Se produce una activación de los queratinocitos que conduce a un incremento de la secreción de péptidos antimicrobianos y de citocinas inflamatorias. Posteriormente a la inflamación aguda le sigue una inflamación crónica causada por la infiltración masiva de neutrófilos. Esto conduce a una fibrosis organizada permanente (17). Existe una correlación de la enfermedad con mutaciones en algunos de los componentes del complejo de la γ -secretasa, alterando así la homeostasis de la unidad infundibular (18). Las bacterias tienen un papel controvertido (19). La formación de biofilms está asociada con la persistencia de la inflamación de las lesiones crónicas (20).

Se asocia a factores como el tabaco, la obesidad, el síndrome metabólico o la esteatosis hepática (8). Se han observado enfermedades asociadas a esta enfermedad como el acné grave, la artritis, la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal e incluso ciertas neoplasias malignas (21).

El diagnóstico es principalmente clínico (22). La ecografía como técnica de imagen puede aportar información valiosa de la gravedad y la localización del proceso (23).

El abordaje debe ser multidisciplinar. El tratamiento es complejo y muchas veces es refractaria al mismo. En formas localizadas la cirugía puede ser de elección para liberar fístulas, con cierre directo posterior, “destechado” de las fístulas con cierre por segunda intención y, en casos más complejos, empleando colgajos o injertos para la reconstrucción del defecto (24–26).

Los fármacos más empleados son los antibióticos tópicos, orales con efecto antiinflamatorio (doxiciclina, clindamicina con o sin rifampicina), retinoides sistémicos y corticoides infiltrados (22,27,28). El uso de fármacos biológicos en la HS no fue hasta el año 2015, cuando la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) aprobaron el empleo del adalimumab para la HS grave refractaria a otras terapias (29). Después del descubrimiento de la implicación del TNF- α en la patogenia de la enfermedad se han estudiado nuevas citocinas y dianas moleculares para la HS grave como la IL-1, la IL-17, la IL-23, la IL-36, el complemento 5a (C5a), el receptor C5a, la vía de la Janus quinasa (JAK) o la fosfodiesterasa 4 (FDE4) (30) (ver Anexo, figura 4). Actualmente también tiene indicación aprobada el secukinumab, un fármaco anti IL-17 (31). Es frecuente el empleo de otros fármacos fuera de ficha técnica mediante uso compasivo.

En casos especialmente severos y resistentes al tratamiento se ha postulado el empleo del uso combinado de diversos fármacos biológicos para tratar de minimizar la gran carga inflamatoria, si bien la bibliografía al respecto es muy escasa (32).

2. OBJETIVOS

- Objetivo principal: realizar una revisión de los últimos datos disponibles sobre los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la HS.
- Objetivos secundarios:
 - Revisión general de la HS y su tratamiento.
 - Elaborar un protocolo terapéutico actualizado de la HS que incluya el empleo de la combinación de fármacos biológicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Revisión bibliográfica

Revisión bibliográfica sistematizada sobre el empleo de fármacos biológicos en el tratamiento de la HS. Se consultaron las bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Scopus y UpToDate, de acuerdo a la siguiente pregunta PICO y términos de búsqueda:

Población: hidradenitis suppurativa.

Intervención: drug therapy, biological products, biological therapy, biologic use, biologic medication.

Comparación: adalimumab, infliximab, golimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, bimekizumab, anakinra, canakinumab, risankizumab, brodalumab.

Resultados (outcomes): effectiveness, efficiency, benefits.

Los **límites** aplicados fueron: búsqueda en los últimos 10 años, en cualquier idioma y sin distinguir el diseño de estudio.

3.2 Criterios de inclusión y de exclusión

3.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos que traten sobre la HS y su abordaje terapéutico.
- Artículos relacionados con el empleo de fármacos biológicos en el tratamiento de la HS.
- Artículos sobre la eficacia al combinar fármacos biológicos en la HS.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos sobre la combinación de fármacos biológicos en otras enfermedades dermatológicas.
- Artículos que hagan referencia exclusivamente a un tipo de tratamiento no biológico de la HS.

Se obtuvieron un total de 15 artículos científicos para elaborar los resultados.

3.3 Limitaciones del estudio

Puede existir un posible sesgo en el número de artículos recuperados y aceptados como relevantes debido a que la búsqueda fue extensa pero no exhaustiva. Además, se han tenido en cuenta todos los diseños de estudios, sin limitación en el número de pacientes, género o edad. Tampoco se aplicaron limitaciones en el origen de la población del estudio.

4. RESULTADOS

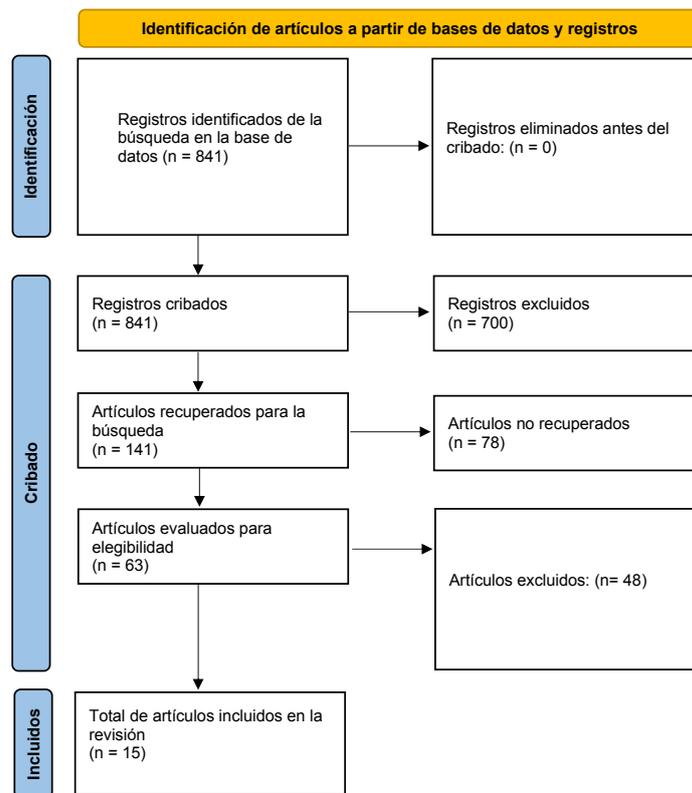


Figura 1. Diagrama de flujo Prisma

Como se aprecia en el diagrama de flujo anterior, se han seleccionado un total de 15 artículos para esta revisión bibliográfica. Cada uno de estos artículos ha sido analizado individualmente (ver Anexo, tabla 2).

Agentes anti-TNF- α

Adalimumab: anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido al TNF- α soluble y transmembrana. La aprobación de este fármaco biológico por la FDA y la EMA para la HS de moderada a severa en mayores de 12 años se basó en los resultados de dos ensayos de fase III (PIONEER I y PIONEER II) realizados por Kimball et al (33). Estos ensayos doble ciego controlados con placebo incluyeron a 633 pacientes que recibieron adalimumab vía subcutánea: 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales a partir de la semana 4, o placebo. En ambos ensayos la HiSCR con adalimumab fue mayor que con placebo en la semana 12 (eficacia combinada: 50,35% con adalimumab frente a 26,8% con placebo). La puntuación del Índice de Calidad de Vida de Dermatología (DLQI) también mejoró. El fármaco fue bien tolerado con el perfil de eventos adversos esperado.

La eficacia a largo plazo del adalimumab en pacientes con HS de moderada a grave se evaluó en un estudio de extensión abierto de fase III de 3 años de duración llevado a cabo por Zouboulis et al.

(34) con participantes de los estudios PIONEER I y PIONEER II que habían recibido 40 mg de adalimumab semanalmente. En la semana 168, el 52,3% de los pacientes lograron HiSCR con un perfil de seguridad similar al manifestado en los estudios PIONEER. Este estudio sugiere eficacia y seguridad a largo plazo con adalimumab.

Infliximab: anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al TNF- α soluble y transmembrana. Shih et al. (35) han llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura sobre el infliximab. La dosis de infliximab fue de 5 mg/kg en 10 estudios y de 5–10 mg/kg en 5 estudios, en el resto no se especifica. Se incluyeron 19 artículos que evaluaban a 314 pacientes con enfermedad moderada y grave tratados con infliximab. La tasa de respuesta combinada al infliximab fue del 83%. La tasa de eventos adversos graves fue del 2,9%, siendo infecciones no graves y reacciones infusionales en su mayoría. El estudio sugiere eficacia y seguridad al emplear el infliximab en la HS.

Golimumab: anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une al TNF- α soluble y transmembrana. En este estudio retrospectivo desarrollado por Melendez-Gonzalez et al. (36) se seleccionaron a 13 pacientes con al menos 10 semanas de tratamiento con golimumab a una dosis mayor de 2 mg/kg o 200 mg, generalmente en la semana 0, semana 2 y cada 4 semanas. La duración media del tratamiento fue de 36 semanas en el momento de la recopilación de datos. De los 13 pacientes incluidos, 9 tenían datos disponibles para el cálculo de HiSCR y 6 lo alcanzaron (66%).

Agentes anti-IL-17

Secukinumab: anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa que se une selectivamente a la IL17A. Se han publicado los ensayos clínicos de fase III SUNSHINE y SUNRISE realizados por Kimball et al. (37) en el que se muestra una respuesta positiva a este fármaco.

A las 16 semanas, el tratamiento con secukinumab 300 mg cada 2 semanas fue superior al placebo en ambos ensayos. En el ensayo SUNSHINE (n=541), 45% de los pacientes tratados con el secukinumab 300 mg/14 días alcanzaron la HiSCR frente al 33,7% en el grupo placebo. En el ensayo SUNRISE (n=543), 46,1% de los pacientes tratados con el secukinumab 300 mg/14 días alcanzaron la HiSCR frente al 31,2% en el grupo placebo. Sin embargo, el secukinumab 300 mg cada 4 semanas mostró superioridad sobre el placebo solo en el estudio SUNRISE. Estas respuestas positivas mejoraron o se mantuvieron durante 52 semanas. Los ensayos demostraron la eficacia del secukinumab en pacientes con HS de moderada a grave y se confirmó un buen perfil de seguridad, siendo el dolor de cabeza el efecto secundario más frecuente.

Bimekizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza selectivamente la IL-17A, la IL-17F y la IL-17AF. Se ha publicado un ensayo clínico de fase II que compara el bimekizumab con el adalimumab y con placebo. Glatt et al. (38) sometieron a estudio a 90 pacientes, 46 de ellos fueron tratados con bimekizumab (640 mg por vía subcutánea en la semana 0 y luego 320 mg cada 2 semanas durante 10 semanas), 22 con placebo y 22 con adalimumab. En la semana 12, se alcanzó

HiSCR en un 57,3% de los pacientes en el grupo bimekizumab y en un 26,1% en el grupo placebo. Solo 2 de los pacientes tratados con bimekizumab sufrieron efectos adversos.

Ixekizumab: anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une con alta afinidad a IL-17A e IL-17A/F solubles. En una serie de casos Esme et al. (39) reclutaron a 5 pacientes con HS en estadio de Hurley III resistentes a los tratamientos convencionales y al adalimumab durante al menos 3 meses. Se administró 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas. A la semana 12 un 80% de los pacientes logró HiSCR. También se observó una mejora en las puntuaciones de la escala visual analógica del dolor (EVA) y DLQI de 4 pacientes. No se registró ningún evento adverso relacionado con el fármaco biológico. El estudio concluyó que el ixekizumab puede ser efectivo para la HS, especialmente en casos resistentes a otros fármacos.

Brodalumab: anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad IL-17RA del dímero del receptor de la IL-17 y bloquea la señalización de múltiples isoformas de la IL-17 (principalmente IL-17A, IL-17C e IL-17F). Frew et al. (40) recogieron para un estudio de cohorte a 10 pacientes. Las dosis administradas fueron: 210 mg/1,5ml en las semanas 0, 1 y 2 y posteriormente cada 2 semanas de brodalumab vía subcutánea. Todos los sujetos (100%) lograron la HiSCR en la segunda semana y un 80% alcanzó un cambio de IHS4 en la semana 12. Se confirmó un perfil de seguridad favorable para este fármaco.

Agentes anti-IL-12 e IL-23

Ustekinumab: anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe a las interleucinas IL-12 y la IL-23 por medio de la subunidad p40 común. Blok et al. (41) realizaron un estudio prospectivo, no controlado y abierto de fase II del tratamiento con ustekinumab en 17 pacientes con HS. Los pacientes recibieron 45 o 90 mg de ustekinumab en las semanas 0, 4, 16 y 28. Se logró una mejora de moderada a marcada en la mSS en el 82% de los pacientes y en la HiSCR en el 47%, medido en la semana 40. En este estudio también se observó que los buenos respondedores a este fármaco tenían una enfermedad más leve y una menor expresión de leucotrieno A4-hidrolasa (LTA4H).

Agentes anti-IL-23

Guselkumab: anticuerpo monoclonal humano que se dirige a la subunidad proteica p19 de la IL-23. Dudink et al. (42) llevaron a cabo un ensayo multicéntrico de fase IIa en el que participaron 20 pacientes con HS de moderada a grave. Se les administró 200 mg de guselkumab vía subcutánea cada 4 semanas durante 16 semanas. El 65% de los pacientes alcanzaron HiSCR. Además, hubo una disminución significativa de la puntuación del International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4) y del recuento de nódulos y abscesos.

Rivera-Díaz et al. (43) han desarrollado un estudio retrospectivo y multicéntrico en 13 hospitales españoles. Se incluyeron a un total de 69 pacientes que habían recibido guselkumab, de los cuales

la mayor parte tenían HS en estadio de Hurley III con diagnóstico superior a la década. Dichos pacientes redujeron considerablemente las puntuaciones IHS4, HS-PGA, escala numérica de clasificación del dolor (NPRS) y DLQI desde el inicio hasta las 48 semanas del tratamiento con guselkumab. El 58,33% y el 56,52% de los pacientes lograron HiSCR, a las 16 y 24 semanas, respectivamente. No se produjeron eventos adversos graves. Estos resultados demuestran que el guselkumab puede ser una alternativa terapéutica segura y efectiva para los pacientes con HS severa que no responden a otros biológicos.

Risankizumab: anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL-23. Kimball et al. (44) han publicado un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo con 243 pacientes. Dichos pacientes recibieron risankizumab vía subcutánea en dosis de 180 mg o 360 mg en las semanas 0, 1, 2, 4 y 12. En la semana 16 la HiSCR se alcanzó en el 46,8% de aquellos que recibieron risankizumab 180 mg, 43,4% de los que recibieron risankizumab 360 mg, y 41,5% de los que recibieron placebo. No se logró el criterio principal de valoración y el estudio finalizó antes de lo previsto.

Agentes anti-IL-1

Anakinra: forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 humano (IL1RA). Este fármaco actúa inhibiendo competitivamente la interacción de IL-1 α e IL-1 β con su receptor. Tzanetakou et al. (45) han desarrollado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyen a 20 pacientes con estadio Hurley II o III. La mitad de los pacientes recibieron anakinra 100 mg por vía subcutánea una vez al día durante 12 semanas. La HiSCR a las 12 semanas se logró en el 30% del grupo placebo y en el 78% del grupo anakinra. No obstante, después de un período de observación posterior al tratamiento de 12 semanas, la diferencia de HiSCR entre los grupos no fue significativa. No se notificaron eventos adversos graves.

Canakinumab: anticuerpo monoclonal IgGk humano dirigido contra la IL-1 β . Houriet et al. (46) han descrito la eficacia del canakinumab en 2 pacientes con HS en estadio de Hurley III que tuvieron una respuesta deficiente a los regímenes de tratamiento estándar. La posología fue diferente en cada caso. En uno de ellos, 150 mg vía subcutánea el día 1 y después mensualmente durante 26 meses y en el otro, la misma dosis el día 1, el día 15 y después mensualmente durante 12 meses. Se obtuvo una mejora en la SS y una reducción de la puntuación de dolor en la EVA.

Combinación de fármacos biológicos (Anti-TNF- α + anti-IL-12 e IL-23)

Adalimumab + ustekinumab: una paciente con HS en estadio de Hurley III y enfermedad de Crohn recibió un tratamiento combinado de adalimumab y ustekinumab. La paciente había recibido una dosis de carga de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg semanales y 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas. Después de un mes informó de una clara mejoría de la HS y de su enfermedad de Crohn con la terapia combinada (32) (ver Anexo, figura 3).

5. DISCUSIÓN

5.1 Actualización de la enfermedad y su tratamiento

La revisión de la literatura reciente sobre la HS revela la necesidad de un abordaje multidisciplinar y la incorporación de nuevos tratamientos que modifiquen el curso de esta enfermedad. La elección de la estrategia más óptima es compleja dado que el nivel de evidencia de las distintas opciones no es alto. Requiere la valoración de aspectos relacionados con la enfermedad y el paciente. También depende de la experiencia de los profesionales sanitarios implicados.

Las medidas generales están orientadas a reducir los factores que desencadenan los brotes. Incluye la suspensión del tabaco, la pérdida de peso y evitar el uso de irritantes en la zona afectada (8). Se recomienda la depilación, preferiblemente con láser puesto que al eliminar el folículo piloso disminuye el proceso de queratinización anormal del mismo (47). Estas medidas deben de ir acompañadas de un adecuado apoyo psicológico por el alto impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes (12).

Dentro del tratamiento local existen diferentes estrategias empleadas con frecuencia. Destaca la clindamicina tópica al 0,1% aplicada dos veces al día en las áreas de la piel que presenten brotes recurrentes (48). El resorcinol al 15% disminuye el dolor y el tiempo de duración de las lesiones inflamatorias. Tiene actividad queratolítica, antipruriginosa, antiinflamatoria y antiséptica. Los datos sobre el resorcinol en la HS son limitados (49). Los corticoides intralesionales (como el acetónido de triamcinolona o betametasona) son empleados para el tratamiento de lesiones localizadas como los nódulos inflamatorios (28).

En el tratamiento sistémico de la HS se incluyen fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Se emplean una amplia variedad de antibióticos orales: las tetraciclinas orales son uno de los fármacos más usados como primera línea de tratamiento. Dentro de las tetraciclinas la más empleada es la doxiciclina. Se usan tanto por su acción antibacteriana como por su efecto antiinflamatorio. Las reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales leves. La evidencia de ensayos clínicos aleatorios sobre las tetraciclinas orales es escasa. El uso combinado de clindamicina y rifampicina para la HS se basa en estudios no controlados y se considera un tratamiento antibiótico de segunda línea (22).

También es frecuente el uso de retinoides y el indicado en la HS es la acitretina. Su uso se justifica por la alteración de la queratinización a nivel folicular y de la maduración de las glándulas sebáceas. Sin embargo, los estudios clínicos y la práctica habitual destacan una eficacia más bien escasa, existiendo un riesgo de recurrencia de la lesión cutánea tras la interrupción del tratamiento (27).

La dapsona es un fármaco con propiedades inmunomoduladoras y antibacterianas. Se emplea en la HS de leve a moderada, sobre todo en la fase temprana de nuevas lesiones mediada por neutrófilos (50).

También es frecuente el uso de fármacos con diana terapéutica hormonal. Algunas de las terapias antiandrogénicas que han demostrado mejorar la evolución de la enfermedad incluyen anticonceptivos orales combinados, espironolactona y finasterida. Los datos acerca de la eficacia de estas terapias son limitados (51).

La administración de metformina se ha relacionado con un mejor control de la enfermedad. Su beneficio se justifica por su efecto en la regulación de la secreción de sebo en el folículo y la reducción de los niveles circulantes de insulina y del factor de crecimiento insulina-like. Además, favorece la pérdida de peso, tiene efecto antiandrogénico y actividad antiinflamatoria (52).

Los glucocorticoides sistémicos son una opción adicional para el tratamiento de brotes agudos y graves. Se utilizan como terapia de rescate para tratar los brotes resistentes a la terapia con antibióticos. Se limita su uso por los efectos secundarios a largo plazo (22).

Los fármacos biológicos han ido teniendo un papel cada vez más importante y son actualmente una estrategia de tratamiento muy prometedora en pacientes con HS. En el presente trabajo me he centrado en los nuevos tratamientos que se han desarrollado tras el mejor conocimiento de las vías patogénicas implicadas en la HS. La mayoría de los datos clínicos disponibles hacen referencia a los inhibidores del TNF- α . Estos fármacos han demostrado eficacia al suprimir la inflamación, reducir la cantidad de secreción purulenta y reducir el tamaño de los tractos sinusales. El adalimumab (anti TNF- α) fue el primer biológico aprobado para el tratamiento de la HS de moderada a grave en adultos y adolescentes por la FDA y la EMA basándose en los resultados favorables de dos ensayos de fase III (PIONEER I y PIONEER II) (33). La eficacia a largo plazo del adalimumab en pacientes con HS de moderado a grave se evaluó en un estudio de extensión abierto utilizando participantes de los estudios PIONEER, en el que se demostró que una dosificación semanal continua de 40 mg de adalimumab es una opción de tratamiento razonable para el control a largo plazo de la HS de moderada a grave (34). En 2023, la FDA, la EMA y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) aprobaron secukinumab para adultos con HS activa de moderada a grave (31). Los resultados favorables obtenidos en los ensayos clínicos de fase III SUNSHINE y SUNRISE sitúan a la IL-17 como la siguiente diana terapéutica contra la que actuar tras el fracaso de los anti-TNF (37).

Con respecto a otros agentes anti TNF- α , son necesarios nuevos estudios prospectivos sobre la terapia con infliximab para determinar el papel de este fármaco en el tratamiento de la HS. Se demostró un efecto beneficioso del infliximab para la HS en un ensayo de 38 pacientes (53). Por el contrario, el etanercept no ha mostrado una eficacia significativa en estos pacientes (54). El

golimumab ha demostrado ser beneficioso en reportes y series de casos. Se ha publicado un estudio de cohorte retrospectivo con 13 pacientes que tuvieron buenos resultados con el golimumab tras haber fracasado previamente al adalimumab por lo que este podría ser una opción en estos sujetos (36). El certolizumab, un inhibidor del TNF α pegilado, en dosis de 400 mg cada 2 semanas, es un opción razonable, sobre todo en mujeres que están experimentando o planeando un embarazo (55).

En relación con la vía de inhibición de la IL-17, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos que sugieren un beneficio en la utilización del bimekizumab (38). Hay que destacar los resultados prometedores obtenidos con el bimekizumab en dos estudios en fase III (BE HEARD I y BE HEARD II) que se han presentado en la Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología del 2023 (56). En cuanto al ixekizumab, existe una evidencia escasa de la eficacia de este fármaco, los datos obtenidos en series de casos con este fármaco sugieren que puede ser efectivo para el tratamiento de la HS, especialmente en casos difíciles (39). El brodalumab ha demostrado eficacia en algunos estudios (40).

Los datos de estudios no controlados sugieren beneficios con el empleo agentes anti IL-12 e IL-23 como el ustekinumab (41). Dentro de los fármacos biológicos que actúan frente a la IL-23 y con evidencia de eficacia en la HS de moderada a grave se incluyen el guselkumab, risankizumab y tildrakizumab (30). El guselkumab ha demostrado ser eficaz en varios estudios retrospectivos, alguno de ellos desarrollado en hospitales de España (43). Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado con risankizumab en el que no se logró el criterio principal de valoración, por lo que el estudio se dio por finalizado anticipadamente (44). La eficacia de los anti IL-1 como el anakinra, canakimumab y bermekimab en la literatura sigue siendo controvertida y escasa, obteniéndose los datos de pequeños ensayos aleatorizados y series de casos (30,45,46).

Existen tratamientos que se han interpretado como beneficiosos en informes de casos y pequeños estudios clínicos y se encuentran actualmente en investigación: inhibidores de Janus quinasa (JAK), vilobelimab (antiC5a), espesolimab (antireceptor de IL36), rituximab, dupilumab, CJM112 (anticuerpo monoclonal antiIL17A/F e IL17 IgG1/k soluble completamente humano), imsidolimab. Se necesitan más estudios para confirmar su eficacia (30).

En casos especialmente severos y resistentes al tratamiento, se ha postulado el uso combinado de diversos fármacos biológicos para tratar de minimizar la gran carga inflamatoria, si bien la bibliografía al respecto es muy escasa. Se necesitan más estudios para la aprobación e inclusión de esta estrategia en protocolos terapéuticos estandarizados (32).

La cirugía se utiliza en el tratamiento de la HS grave refractaria al tratamiento médico. Se ha observado que un control adecuado de la inflamación antes de la cirugía mejora los resultados quirúrgicos. La cirugía combinada con tratamiento biológico ha demostrado mayores tasas de

curación. Con respecto al tratamiento quirúrgico, existen múltiples intervenciones posibles como la incisión local y el drenaje, el destechamiento, y la escisión parcial o radical.

La incisión y drenaje puede favorecer la recurrencia de la lesión y no se recomienda para el tratamiento de rutina de las lesiones agudas de la HS. El uso de esta técnica debe limitarse a situaciones en las que es necesario el alivio inmediato del dolor intenso de un nódulo fluctuante inflamado y no es factible el tratamiento con otras técnicas (25).

La técnica de "destechamiento" y marsupialización se puede realizar en la consulta médica e implica la extirpación de la piel que recubre los túneles o nódulos cutáneos seguida de la curación por segunda intención. Estudios no controlados e informes de experiencia clínica sugieren su eficacia en lesiones recurrentes, dolorosas, en estadios I o II, obteniendo resultados estéticos aceptables (24).

La extirpación amplia de toda un área afectada en combinación con los tratamientos médicos disponibles puede lograr el control de la enfermedad en pacientes con enfermedad crónica y extensa en estadio III. El defecto generado se puede reconstruir mediante cierre simple, colgajos, injertos, o simplemente mediante el cierre por segunda intención. El procedimiento puede ser desfigurante e implicar un tiempo de recuperación prolongado. Además, la escisión extensa de todos los sitios afectados no suele ser factible en pacientes con múltiples regiones cutáneas afectadas. También se han empleado la terapia fotodinámica (TFD) y el láser Nd:YAG en el tratamiento de la HS (22).

A pesar de todas las opciones terapéuticas de las que disponemos, siguen existiendo pacientes con HS severas en los que la respuesta terapéutica es insuficiente. Por este motivo se siguen buscando alternativas para estos casos que incluyen la combinación de las nuevas moléculas tratando de abordar la patología atacando a distintos puntos de la cascada inflamatoria. Son muy escasos los resultados de estas combinaciones publicados en la literatura y la mayoría se refieren a casos aislados y a comunicaciones en congresos. Sin embargo, se postula cada vez más como una opción terapéutica, la cual he incluido en la propuesta de protocolo para el abordaje de la HS.

5.2 Propuesta de protocolo terapéutico

El siguiente protocolo es una modificación del propuesto por Ingram JR (57) (ver Anexo, figura 5). La gravedad de la enfermedad, la tolerancia del paciente a los fármacos, las comorbilidades, el costo y la disponibilidad determinan la elección del tratamiento.

Además de la terapia médica o quirúrgica, la educación del paciente, los recursos de apoyo psicológico, la orientación sobre el cuidado de las heridas y el manejo del dolor y de las comorbilidades son componentes importantes del tratamiento.

Las lesiones sintomáticas agudas se tratan de manera similar independientemente del estadio de Hurley. La aplicación intermitente de compresas tibias es una medida simple que puede ayudar a

mejorar estas lesiones. Las intervenciones adicionales para los nódulos inflamados sintomáticos incluyen inyecciones de corticosteroides intralesionales, desbridamiento con bisturí (destechado parcial) y resorcinol tópico. La selección del tratamiento a menudo se basa en la disponibilidad del tratamiento y la preferencia del paciente. No se recomienda la incisión ni el drenaje de rutina (se emplea si otras intervenciones para las lesiones agudas no son factibles y es necesario un alivio inmediato del dolor). Los glucocorticoides sistémicos se reservan para los brotes graves.

El tratamiento de las fístulas y de los nódulos recurrentes se basa en una combinación de terapia médica y quirúrgica. El destechado quirúrgico implica la extirpación de la piel que recubre los túneles o nódulos cutáneos seguida de la curación por segunda intención. La escisión amplia debe realizarse si la HS es grave y extensa.

Pacientes con lesiones inflamatorias sin fístulas ni cicatrices (estadio de Hurley I o enfermedad leve)

Terapia médica inicial: se recomienda comenzar con una tetraciclina oral (p. ej., doxiciclina). Para pacientes con características adicionales que sugieren un beneficio de la terapia hormonal se puede agregar un anticonceptivo oral o espironolactona a la terapia con antibióticos. La metformina también se puede añadir como terapia complementaria.

Normalmente se evalúa la respuesta a las tetraciclinas después de tres meses. Si la respuesta es satisfactoria, se suspende el antibiótico y se sigue al paciente para detectar la recurrencia de la actividad de la enfermedad. Continuar con la terapia hormonal o la metformina si se había iniciado previamente.

Si hay una mejoría progresiva pero insuficiente, se recomienda continuar con el antibiótico durante dos o tres meses más antes de reevaluar la eficacia de la terapia. Continuar con la terapia hormonal o la metformina si se había iniciado previamente.

Si la respuesta es mínima o ausente, se debe suspender el antibiótico e iniciar otras terapias.

Enfermedad refractaria: las opciones para la enfermedad que no responde suficientemente a las tetraciclinas incluyen la clindamicina y rifampicina en terapia combinada, acitretina, dapsona oral y terapia con láser Nd:YAG. La selección del tratamiento implica la consideración de los riesgos específicos del tratamiento y las preferencias del paciente.

Pacientes con lesiones inflamatorias con fístulas o cicatrices (estadio de Hurley II o III, enfermedad moderada o grave)

Terapia médica inicial: para la mayoría de los pacientes se recomienda comenzar con una tetraciclina oral (p. ej., doxiciclina) en lugar de otros antibióticos. Para los pacientes que presentan una enfermedad inflamatoria extensa (estadio III de Hurley) puede ser beneficioso (y es de elección) iniciar el tratamiento con una terapia combinada de clindamicina y rifampicina en lugar de

tetraciclinas. La metformina, los anticonceptivos orales y la espironolactona se utilizan como terapias complementarias en pacientes con HS de moderada a grave. Los antiandrógenos y la metformina se pueden añadir como terapia complementaria.

Normalmente se evalúa la respuesta al antibiótico después de tres meses (las respuestas suelen ser evidentes dentro de este periodo). Si la respuesta es satisfactoria, se suspende el antibiótico y se sigue al paciente para detectar la recurrencia de la actividad de la enfermedad. Continuar con la terapia hormonal o la metformina si se había iniciado previamente.

Si hay una mejoría progresiva pero insuficiente, se recomienda continuar con el antibiótico durante dos o tres meses más antes de reevaluar la eficacia de la terapia. Continuar con la terapia hormonal o la metformina si se había iniciado previamente.

Si la respuesta es mínima o ausente, se debe suspender el antibiótico e iniciar otras terapias.

Fracaso del tratamiento médico inicial: si no se logra un control satisfactorio y sostenido de la enfermedad se puede iniciar el tratamiento con el adalimumab (fármaco biológico de elección). El secukinumab (el siguiente en orden de preferencia) e infliximab son alternativas aceptables al adalimumab como terapias de línea posterior para pacientes que no mejoran lo suficiente o no toleran el adalimumab. Dados los datos de eficacia limitada, se reserva la acitretina oral para pacientes que prefieren evitar o no toleran la terapia biológica (en el caso de las mujeres, debe evitarse en aquellas que se encuentren en edad fértil). En algunos lugares, los biosimilares de adalimumab se recetan comúnmente para la HS para reducir el costo del tratamiento biológico, pero aún existe cierta incertidumbre sobre su eficacia en comparación con el tratamiento con adalimumab. Se debe evaluar la necesidad de destechado de las fistulas y de los nódulos recurrentes.

La respuesta al adalimumab y a otras terapias biológicas generalmente puede evaluarse después de 12 o 16 semanas de tratamiento. Si hay una respuesta parcial, se debe continuar con el biológico y agregar otras terapias para la HS (p. ej., antibióticos, antiandrógenos, metformina) al agente biológico antes de considerar un cambio a una terapia biológica diferente. Si no hay evidencia de respuesta se debe suspender el fármaco biológico e iniciar otras terapias.

Enfermedad refractaria grave: las opciones de tratamiento incluyen escisión radical y terapias médicas reservadas para enfermedad refractaria, como otros fármacos anti IL-17 o biológicos del grupo anti IL-12/23 (ustekinumab) y anti IL-23 (guselkumab y risankizumab). Ante el fracaso de estas alternativas propongo incluir como tratamiento la terapia combinada con dos fármacos biológicos que actúen en diferentes dianas terapéuticas.

6. CONCLUSIONES

La HS es una enfermedad multifactorial sumamente compleja. Su enfoque terapéutico se basa en una combinación de tratamiento médico tópico, sistémico y quirúrgico. La estrategia de tratamiento debe seleccionarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Debe incluirse en su manejo la modificación en el estilo de vida, los antibióticos, la terapia hormonal, la cirugía y la terapia biológica, si es necesario. Se necesitan nuevos estudios prospectivos y ensayos comparativos para acordar un algoritmo terapéutico estandarizado para los sujetos con HS grave.

Debido a la falta de tratamientos eficaces para la HS de moderada a grave se están estudiando nuevas opciones terapéuticas dirigidas a citocinas específicas implicadas en la patogénesis de la HS. Un mayor conocimiento de los fenómenos inflamatorios involucrados ayudará a desarrollar terapias más efectivas.

El adalimumab fue el primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la HS moderada o grave. Posteriormente se aprobó el secukinumab como alternativa al adalimumab. Ambos fármacos han mostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos desarrollados.

El resto de tratamientos biológicos se encuentran todavía en investigación y son necesarios más estudios antes de su aprobación, pero los resultados obtenidos hasta el momento muestran un futuro prometedor. Actualmente se usan fuera de las indicaciones establecidas como uso compasivo.

En casos severos resistentes al tratamiento se está postulando la combinación de fármacos biológicos como una opción prometedora.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatology*. 2005;44(7):535-40.
2. Martínez Pizarro S. Hidradenitis suppurativa: una enfermedad infradiagnosticada. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94 (28): 1-3.
3. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
4. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *New Engl J Med*. 2012;366(2):158-64.
5. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus: surgical approach. En: Roenigk RK, Roenigk HH, editores. *Dermatologic surgery: principles and practice*. 2ª ed. New York: Marcel Dekker, 1996. p. 623–45.
6. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846-55.
7. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1434-42.
8. 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.
9. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):211-3.
10. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:32-42.
11. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-17.
12. 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*. 2016;232(6):687-91.
13. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):17-22.
14. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):51-6.
15. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1013-27.

16. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ -Secretase Mutations in Hidradenitis Suppurativa: New Insights into Disease Pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):601-607.
17. 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.
18. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010 ;330(6007):1065.
19. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):90-5.
20. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(2):385-9.
21. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):50-61.
22. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
23. Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdanyar S, Wortsman X, Jemec GBE. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):527-32.
24. Van Der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: A tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):475-80.
25. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis.* 1998;13(4):164-8.
26. Maskan Bermudez N, Hargis A, Yaghi M, Lev-Tov H. Hidradenitis Suppurativa: Surgery, Lasers, and Emerging Techniques. *Surg Technol Int.* 2023;42: sti42/1659.
27. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski J. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):170-4.
28. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DM, Deckers IE, Emtestam L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): a case series. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1151-5.
29. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):441-449.
30. Maronese CA, Moltrasio C, Genovese G, Marzano AV. Biologics for Hidradenitis suppurativa: evolution of the treatment paradigm. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024 ;20(5):525-545.

31. Novartis [internet].FDA approves Novartis Cosentyx® as the first new biologic treatment option for hidradenitis suppurativa patients in nearly a decade; 31 octubre 2023. Basilea: Novartis; 2024 [acceso 3 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-cosentyx-first-new-biologic-treatment-option-hidradenitis-suppurativa-patients-nearly-decade>
32. Cline A, Pichardo RO. Successful treatment of hidradenitis suppurativa in the setting of Crohn disease with combination adalimumab and ustekinumab. *Dermatol Online J.* 2019;25(9):1-2.
33. 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(5):422-34.
34. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 ;80(1):60-69.e2.
35. 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(9):1-10.
36. 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(12):2975-2979.
37. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai 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(10378):747-61.
38. 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(11):1279.
39. Esmé 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(4):342-5.
40. 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(5):1341-8.
41. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):839-46.
42. 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(5):601-9.
43. Rivera-Díaz R, Pozo T, Alfageme F, Díaz Ley B, Osorio GF, Chico R, et al. The Effectiveness of Guselkumab in Patients With Hidradenitis Suppurativa Under Clinical Practice Conditions: A Spanish Multicentre Retrospective Study. *Actas Dermosifiliograf.* 2023;114(9):755-62.
44. 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;13(5):1099-111.

45. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou 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(1):52.
46. 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(11):1195-7.
47. Hughes R, Kelly G, Sweeny C, Lally A, Kirby B. The medical and laser management of hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(2):111-23.
48. Clemmensen OJ, Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol.* 1983;22(5):325-8.
49. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2010 ;35(1):36-40.
50. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology.* 2011;222(4):342-6.
51. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg.* 2007;11(4):125-31.
52. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 ;27(9):1101-8.
53. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):205-17.
54. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2010;146(5):501-4.
55. Wohlmuth-Wieser I, Alhusayen R. Treatment of hidradenitis suppurativa with certolizumab pegol during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):e140-e141.
56. 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 [internet]. En: American Academy of Dermatology Annual Meeting; 2023 [acceso 5 abril 2024]. Disponible en: <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/Bimekizumab-Phase-3-Data-in-Hidradenitis-Suppurativa-Show-Clinically-Meaningful-Deep-and-Maintained-Response-over-48-Weeks>
57. Ingram JR. Pacing the diaphragm: Patient selection, evaluation, implantation, and complications. En: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA [acceso 25 abril 2024].

ANEXO

| |
|---|
| Estadio I: formación de abscesos (únicos o múltiples), sin trayectos fistulosos ni cicatrización. |
| Estadio II: abscesos recurrentes, únicos o múltiples, pero ampliamente separados, con formación de trayectos fistulosos y cicatrices. |
| Estadio III: presencia de múltiples trayectos fistulosos interconectados y abscesos que afectan a toda el área anatómica. |

Tabla 1. Estadios de Hurley.



Figura 2. Lesiones HS (fotografías propias).

Tabla 2. TABLA DE RESULTADOS

| Título del artículo | Fármaco – diana molecular | Tipo de estudio | Dosis empleadas | Resultados |
|--|----------------------------|--|--|---|
| Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa (33) | Adalimumab (TNF α) | Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en fase 3 (PIONEER I) (n=307) | 160 mg sc en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales a partir de la semana 4 | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR vs placebo en la semana 12: 41,8% vs 26,0% |
| | | Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en fase 3 (PIONEER II) (n=326) | 160 mg sc en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semanales a partir de la semana 4 | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR frente a placebo en la semana 12: 58,9% frente a 27,6% |
| Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study (34) | Adalimumab (TNF α) | Ensayo clínico. Estudio de extensión en fase abierta PIONEER I Y PIONEER II (n=88) | 40 mg cada semana de forma continua (168 semanas) | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR: 52,3% en la semana 12; 62,5% en la semana 36; 52,3% en la semana 168 |
| Infliximab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis (35) | Infliximab (TNF α) | Revisión sistemática y metaanálisis (n=314) | La dosis de infliximab fue de 5 mg/kg en 10 estudios y de 5–10 mg/kg en 5 estudios, en el resto no fue especificada. Frecuencia de la dosis de mantenimiento establecida cada 4-8 semanas | La tasa de respuesta combinada a infliximab fue del 83%. La tasa de eventos adversos graves fue del 2,9%, los más comunes incluyeron infecciones no graves y reacción a la infusión |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|---|--|
| Golimumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa in Patients with Previous TNF- α Treatment Failure (36) | Golimumab (TNF α) | Estudio de cohorte retrospectivo (n=13) | 10 semanas de tratamiento con golimumab a una dosis superior de 2 mg/kg o 200 mg, generalmente en la semana 0, la semana 2 y cada 4 semanas | Porcentaje de pacientes que alcanzó HiSCR: 66% (fracaso previo a adalimumab o infliximab) |
| 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 (37) | Secukinumab (IL-17) | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo SUNSHINE (n=541) | 300 mg sc cada 2 semanas y 300 mg sc cada 4 semanas | Porcentaje de pacientes (secukinumab cada 2 sem) que alcanzaron HiSCR frente a placebo a la semana 16: 45% vs 33,7% No hubo diferencias significativas en los resultados entre el número de pacientes en el grupo de secukinumab cada 4 semanas y el grupo de placebo |
| | | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo SUNRISE (n=543) | 300 mg sc cada 2 semanas y 300 mg sc cada 4 semanas | Porcentaje de pacientes (secukinumab cada 2 sem) que alcanzaron HiSCR frente a placebo: 46,1% vs 31,2% En comparación con el grupo placebo, el grupo de secukinumab cada 4 semanas si mostró una mayor respuesta clínica. |
| Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial (38) | Bimekizumab (IL-17) | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en fase II (n=90) | 640 mg sc en la semana 0 y 320 mg cada 2 semanas | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR vs placebo en la semana 12: 57,3% vs 26,1% |

| | | | | |
|--|-----------------------------|---|---|--|
| An Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, Ixekizumab, in the Treatment of Resistant Hidradenitis Suppurativa: A Case Series (39) | Ixekizumab (IL-17) | Serie de casos (n=5) | 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 | Un 80% de los pacientes lograron HiSCR |
| The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study (40) | Brodalumab (IL-17) | Estudio de cohorte (n=10) | 210 mg/1,5 ml sc en las semanas 0, 1 y 2 y cada 2 semanas a partir de entonces hasta la semana 24 | Todos los pacientes (100%) lograron HiSCR en la semana 12 |
| Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum (41) | Ustekinumab (IL-12 e IL-23) | Ensayo clínico. Estudio abierto en fase II (n=17) | 45 mg sc si <90 kg y 90 mg si >90 kg en las semanas 0, 4, 16 y 28 | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR en la semana 40: 47% |
| Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study (42) | Guselkumab (IL-23) | Ensayo clínico. Estudio abierto en fase II (n=20) | 200 mg sc cada 4 semanas durante 16 semanas | Porcentaje de pacientes que lograron HiSCR después de 16 semanas: 65% |
| The Effectiveness of Guselkumab in Patients With Hidradenitis Suppurativa Under Clinical Practice Conditions: A Spanish Multicentre Retrospective Study (43) | Guselkumab (IL-23) | Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico (n=69) | 100 mg al inicio, semana 4 y cada 8 semanas en 45 de los pacientes; 100 mg cada 4 semanas (20 pacientes), otros (3) | Se logró HiSCR en el 58,33% y el 56,52% de los pacientes, a las 16 y 24 semanas, respectivamente |
| Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial (44) | Risankizumab (IL-23) | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en fase II (n=243) | 180 mg sc o 360 mg; en las semanas 0, 1, 2, 4 y 12 | HiSCR fue alcanzado por el 46,8 % de los pacientes con risankizumab 180 mg, el 43,4% con risankizumab 360 mg y el 41,5% con placebo en la semana 16. No se cumplió el criterio de valoración principal |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial (45) | Anakinra (IL-1) | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en fase II (n=20) | 100 mg sc al día durante 12 semanas | Porcentaje de pacientes que alcanzaron HiSCR vs placebo en la semana 12: 78% vs 30% Después de un período de observación de 12 semanas, la diferencia de HiSCR entre grupos no fue significativa |
| Canakinumab for Severe Hidradenitis Suppurativa: Preliminary Experience in 2 Cases (46) | Canakinumab (IL-1) | Informe de casos (n=2) | 150 mg sc el día 1, luego mensualmente 150 mg sc el día 1, día 15, luego mensualmente | Mejora en la puntuación de SS y una reducción de la puntuación de dolor en la EVA |
| Successful treatment of hidradenitis suppurativa in the setting of Crohn disease with combination adalimumab and ustekinumab (32) | Adalimumab y ustekinumab (TNF α ; IL-12 e IL-23) | Informe de un caso (n=1) | Dosis de carga de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg semanales y 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas | La paciente informó de una clara mejoría de su hidradenitis y en su enfermedad de Crohn con la terapia combinada |

Figura 5. PROTOCOLO TERAPÉUTICO

Evaluar la gravedad de la enfermedad e incorporar otros componentes importantes del tratamiento (consultar recuadro 1)

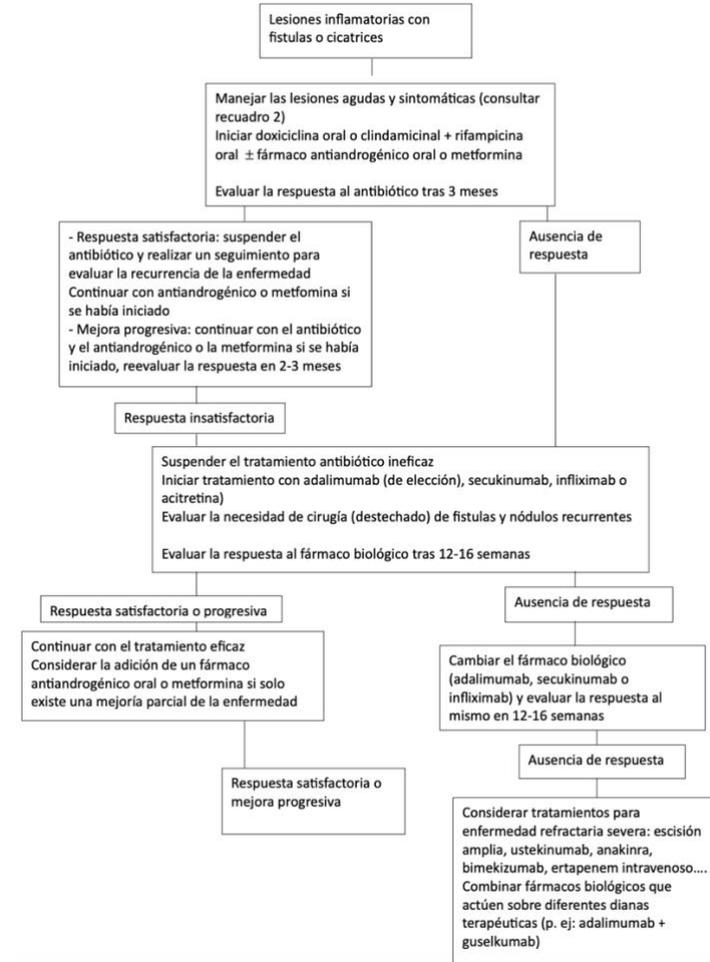
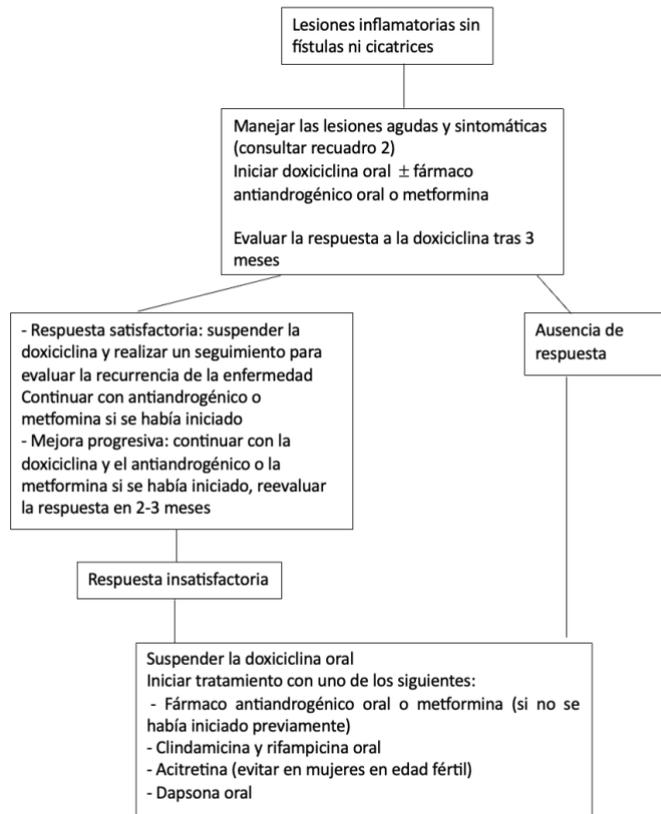
Recuadro 1: componentes importantes del tratamiento

Educación y apoyo
Cuidado de la piel y de las heridas
Manejo adecuado del dolor
Evaluación y manejo de las comorbilidades

Recuadro 2: cirugía y otros procedimientos adicionales

Lesiones agudas sintomáticas:
Inyecciones intralesionales de corticoides
Destechado parcial
Resorcinol tópico
Incisión y drenaje (si otras técnicas no son viables)
Glucocorticoides sistémicos (en brotes graves)

Fistulas y nódulos recurrentes:
Destechamiento
Escisión amplia (en HS grave y extensa)



HIDRADENITIS SUPURATIVA

NUEVOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS Y ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO TERAPÉUTICO



Autora: María Torregrosa Benito
Tutor: Dr. Jesús Vega Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo que afecta mayoritariamente a las áreas corporales donde existen glándulas sudoríparas apocrinas (axilas, región inguinal, región anogenital y areola mamaria). Tiene un curso crónico y recidivante, presentándose en forma de brotes con lesiones inflamatorias dolorosas, supurativas y malolientes como nódulos, abscesos y fístulas que, tras curar, dejan cicatrices y tractos fibrosos. Tiene un alto impacto en la calidad de vida.

OBJETIVOS

- Realizar una revisión de los últimos datos disponibles sobre los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la hidradenitis supurativa.
- Elaborar un protocolo terapéutico actualizado de la hidradenitis supurativa que incluya el empleo de la combinación de fármacos biológicos.



MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica sistematizada de los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, UpToDate y Scopus, sin límite de idioma ni diseño de estudio de acuerdo a la siguiente pregunta PICO y términos de búsqueda:

- Población: hidradenitis suppurativa.
- Intervención: drug therapy, biological products, biological therapy, biologic use, biologic medication.
- Comparación: adalimumab, infliximab, golimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, bimekizumab, anakinra, canakinumab, risankizumab, brodalumab.
- Resultados (outcomes): effectiveness, efficiency, benefits.

PROTOCOLO TERAPÉUTICO

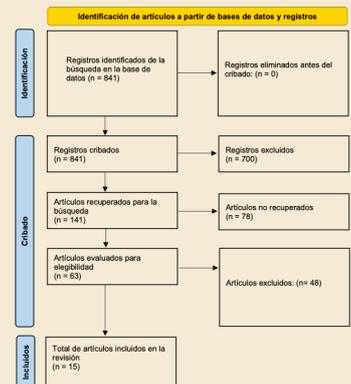
Lesiones inflamatorias sin fístulas ni cicatrices

Iniciar doxiciclina oral.
 - Respuesta satisfactoria: suspender la doxiciclina y realizar seguimiento.
 - Mejora progresiva: continuar con la doxiciclina.
 - Respuesta insatisfactoria o ausencia de respuesta:
 Suspender la doxiciclina oral.
 Iniciar tratamiento con uno de los siguientes: antiandrogénico oral o metformina, clindamicina y rifampicina oral, acitretina, dapsona oral.

Lesiones inflamatorias con fístulas y cicatrices

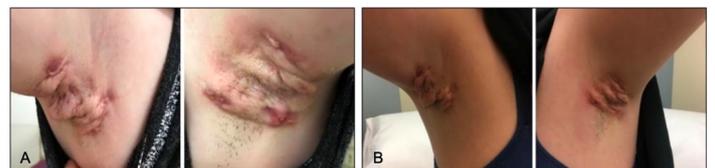
Iniciar doxiciclina oral o clindamicina + rifampicina oral.
 - Respuesta satisfactoria: suspender el antibiótico y realizar seguimiento.
 - Mejora progresiva: continuar con el antibiótico.
 - Respuesta insatisfactoria o ausencia de respuesta:
 Suspender el tratamiento antibiótico ineficaz.
 Iniciar adalimumab (de elección), secukinumab, infliximab.
 Considerar cirugía (destechado) de fístulas y nódulos recurrentes.
 - Ausencia de respuesta a lo anterior:
 Sustituir un fármaco biológico por otro.
 Considerar tratamientos para enfermedad refractaria severa: escisión amplia, ustekinumab, anakinra, bimekizumab, ertapenem intravenoso....
 Combinar fármacos biológicos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas (p.ej: adalimumab + guselkumab).

RESULTADOS



15 artículos

- 2 adalimumab
- 2 guselkumab
- 1 secukinumab, 1 ustekinumab, 1 infliximab, 1 bimekizumab,
- 1 anakinra, 1 golimumab, 1 canakinumab, 1 ixekizumab,
- 1 risankizumab, 1 brodalumab
- 1 combinación adalimumab + ustekinumab



Respuesta clínica de las axilas al tratamiento combinado (adalimumab + ustekinumab). A) antes B) después

CONCLUSIONES

- La hidradenitis supurativa es una enfermedad multifactorial muy compleja cuyo abordaje requiere una combinación de tratamiento médico tópico, sistémico y quirúrgico. La estrategia de tratamiento debe seleccionarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.
- Los fármacos biológicos tienen un papel importante en su tratamiento. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en estadios moderados y graves de la enfermedad. Los únicos fármacos biológicos aprobados actualmente para esta enfermedad incluyen el adalimumab y el secukinumab, mientras que el resto se usan fuera de las indicaciones establecidas como uso compasivo.
- La combinación de fármacos biológicos en el tratamiento de la hidradenitis supurativa tiene un futuro prometedor pero son necesarios más estudios comparativos.