

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Avances en la patogénesis de la hidradenitis supurativa:
nuevas dianas terapéuticas y tratamientos emergentes

Advances in the pathogenesis of hidradenitis
suppurativa: new therapeutic targets and emerging
treatments

Autor/a: Ángel Santiago Setién

Director/es: Dr. Marcos A. González López

Santander, mayo 2025

Índice

Abstract	4
Resumen	4
1. Hidradenitis supurativa	6
1.1. Concepto	6
1.2. Epidemiología	6
1.3. Etiología	6
1.4. Clínica	6
1.5. Escalas de gravedad	7
1.6. Comorbilidades	7
1.7. Tratamiento general	8
2. Avances en la patogénesis de la HS	8
2.1. Fisiopatología de la HS	8
2.2. Inmunopatogenia de la HS: citoquinas implicadas	9
2.2.1. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	9
2.2.2. Interleuquina 1 β (IL-1 β)	10
2.2.3. Interleuquina 36 (IL-36)	10
2.2.4. Interleuquina 17 (IL-17 -respuesta Th17-)	11
2.2.5. Interferón gamma (IFN- γ -respuesta Th1-)	11
2.2.6. Interleuquinas 10 (IL-10) y 22 (IL-22)	12
2.3. Papel de las adipoquinas en la HS	13
2.4. El sistema complemento en la HS	13
2.5. Los neutrófilos en la HS	14
3. Avances en el tratamiento de la HS	15
3.1. Terapias aprobadas	15
3.1.1. Anti-TNF- α	16
3.1.2. Anti-IL-17	16
3.2. Terapias emergentes	18
3.2.1. Anti-IL-1	18
3.2.2. Anti-IL-36	19
3.2.3. Nuevos fármacos anti-IL-17	20
3.2.4. Inhibidores de JAK	21
4. Conclusiones	22
5. Bibliografía	23

6. Anexo	26
7. Agradecimientos.....	26

Abstract

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, characterized by the formation of painful nodules, abscesses and fistulous tracts in the intertriginous areas that severely impact patients' quality of life.

This paper systematically reviews the scientific literature on advances in understanding the pathogenesis of HS, as well as the development of emerging treatments for controlling the disease in its severe forms.

The central role of cytokines in the pathogenesis of HS is analyzed, highlighting the roles of TNF- α and IL-1 β , IL-36, and IL-17, as well as the involvement of other agents such as adipokines, the complement system, and neutrophils.

Understanding these pathogenetic mechanisms has allowed the development of targeted therapies, such as the biologic drugs currently approved for severe HS (adalimumab, secukinumab, bimekizumab), which have demonstrated efficacy in both clinical trials and real-world clinical practice. However, a percentage of patients do not respond adequately to these treatments. Therefore, highly promising new therapeutic options are being investigated, such as anti-IL-1, anti-IL-36, new anti-IL-17, and JAK inhibitors, which may offer better results in disease control.

Keywords: hidradenitis suppurativa, pathogenesis, cytokines, emerging treatments

Resumen

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea, caracterizada por la aparición de nódulos dolorosos, abscesos y trayectos fistulosos en las zonas intertriginosas que impactan gravemente en la calidad de vida de los pacientes.

En el presente trabajo se realiza una revisión sistemática de la literatura científica sobre los avances en el conocimiento de la patogénesis de la HS, así como el desarrollo de tratamientos emergentes para el control de la enfermedad en sus formas graves.

Se analiza el papel central de las citoquinas en la patogénesis de la HS, destacando el rol del TNF- α y las IL-1 β , IL-36, IL-17, así como la implicación de otros agentes como las adipocinas, el sistema complemento y los neutrófilos.

El conocimiento de estos mecanismos patogénicos ha permitido desarrollar terapias dirigidas, como los fármacos biológicos actualmente aprobados para la HS grave (adalimumab, secukinumab, bimekizumab) que han demostrado eficacia tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica real. No obstante, un porcentaje de pacientes no responde adecuadamente a estos tratamientos. Por ello, se están

investigando nuevas opciones terapéuticas muy prometedoras como los anti-IL-1, anti-IL-36, nuevos anti-IL-17, e inhibidores de JAK, que puedan ofrecer mejores resultados en el control de la enfermedad.

Palabras clave: hidradenitis supurativa, patogénesis, citoquinas, tratamientos emergentes

1. Hidradenitis suppurativa

1.1. Concepto

La Hidradenitis Suppurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo, crónica y recurrente, que afecta a regiones corporales con abundantes glándulas sudoríparas apocrinas como axilas, ingles, zona submamaria y anogenital (1).

1.2. Epidemiología

La HS afecta principalmente a adultos jóvenes, suele presentarse entre la segunda y tercera décadas de la vida y es más frecuente en mujeres (relación M/H: 3/1) (2,3). Se estima una prevalencia global que oscila entre 0.00033 y 4.1% y que, en poblaciones occidentales como Estados Unidos y Europa, se sitúa entre 0.7 y 1.2% (4).

1.3. Etiología

La etiología de la HS no está completamente resuelta, aunque se considera que es resultado de una compleja interacción entre diversos factores: genéticos (un 30-42% de los pacientes con HS tienen antecedentes familiares), ambientales (tabaquismo y obesidad) y hormonales, junto con una desregulación del sistema inmune. También se piensa que la microbiota puede jugar un papel, así como el estrés mecánico (fricción, roce) y psicológico (1).

El tabaquismo es el principal factor externo asociado a la HS, estando presente en hasta el 90% de los enfermos. La nicotina estimula la proliferación de los queratinocitos, causando hiperqueratosis y taponamiento folicular. Además, eleva los niveles de TNF- α y otras citoquinas inflamatorias, favoreciendo la inflamación crónica (3,5). Asimismo, se estima que alrededor del 50% de los pacientes con HS son obesos. La obesidad contribuye al estado inflamatorio crónico a través de un aumento de adipoquinas proinflamatorias (resistina, quemerina) y de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α), junto con una disminución de adipoquinas antiinflamatorias (adiponectina) (2,3).

1.4. Clínica

La HS es una enfermedad de curso crónico y recurrente que se caracteriza por el desarrollo en sus estadios iniciales de nódulos inflamatorios dolorosos que pueden evolucionar hacia la formación de abscesos (6). En estadios más avanzados, dichos abscesos se pueden romper, formándose túneles o fístulas que drenan secreciones purulentas. Asimismo, puede desarrollarse fibrosis dérmica y cicatrices que pueden

provocar una restricción de la movilidad en el paciente. Otras lesiones que también pueden estar presentes son pápulas, pústulas, forúnculos, quistes epidermoides y, de forma más característica, “dobles comedones” y cicatrices queloideas “en puente”. Estas lesiones pueden ocasionar un intenso dolor, prurito, mal olor, hiperhidrosis o calor local, deteriorando gravemente la calidad de vida de los pacientes (1).

Las lesiones suelen afectar a zonas intertriginosas, especialmente las regiones axilar, inguinal, perineal, perianal, submamaria e intermamaria, o glútea (1). La gran variabilidad en cuanto a su forma de presentación ocasiona grandes retrasos entre el inicio de los síntomas y el establecimiento de su diagnóstico, estimándose una media de 7 años (7).



Figura 1. a) Afectación axilar de HS b) Afectación de ingle y región perineal de HS. Se observan nódulos inflamatorios, abscesos, fistulas/túneles y cicatrices características de la HS (1).

1.5. Escalas de gravedad

Existe un gran número de escalas validadas para clasificar la gravedad de la HS en función de las características clínicas del paciente (1).

En la tabla 3 se recogen algunas de las escalas de gravedad más utilizadas en la actualidad. Ver Anexo.

1.6. Comorbilidades

La HS es una enfermedad inflamatoria sistémica que se asocia a múltiples comorbilidades. Entre ellas destacan el riesgo cardiovascular, enfermedades autoinmunes, trastornos endocrino-metabólicos y trastornos psicológicos/psiquiátricos. Además, la HS forma parte de la tríada de oclusión folicular (HS, acné conglobata y celulitis disecante del cuero cabelludo), que puede convertirse en una tétrada si se añade el sinus pilonidal (2).

1.7. Tratamiento general

El manejo de la HS es complejo, debido a su curso crónico y la tendencia a recaídas frecuentes. En primer lugar, es necesario adoptar una serie de medidas generales, como evitar la ropa ajustada e irritante, abandonar el hábito tabáquico y reducir el peso, además de controlar el resto de los factores de riesgo cardiovascular (7).

En formas leves (estadios I-II Hurley), puede ser efectivo el tratamiento tópico con clindamicina al 1% o con resorcinol al 15%, así como la inyección de corticoides intralesionales (triamcinolona) en los brotes agudos de inflamación (4).

Si no hay respuesta al tratamiento tópico, se puede recurrir a los antibióticos sistémicos, siendo de primera línea las tetraciclinas. Existen otros regímenes de antibióticos que también pueden ser eficaces como clindamicina más rifampicina o rifampicina, moxifloxacino y metronidazol (7–9). Además, algunos tratamientos coadyuvantes pueden mejorar el manejo de la HS, como los anticonceptivos orales que contengan agentes antiandrogénicos, la metformina o los retinoides sistémicos (4,8).

En aquellos casos de enfermedad más grave y extensa suele ser necesario el uso de tratamientos más avanzados como la terapia biológica y pequeñas moléculas que se discutirá más adelante.

En pacientes con túneles y cicatrices crónicas que no respondan al tratamiento médico o bien en brotes inflamatorios agudos que requieran una intervención rápida para aliviar los síntomas se puede llevar a cabo terapia láser o tratamiento quirúrgico (4).

2. Avances en la patogénesis de la HS

2.1. Fisiopatología de la HS

Inicialmente se pensaba que la causa principal de la HS era una infección primaria del folículo terminal; sin embargo, la evidencia científica ha demostrado que el evento patogénico inicial de la HS es la hiperqueratosis folicular. Esta ocasiona un taponamiento, con la consiguiente oclusión y dilatación del folículo, que lleva a la ruptura de la pared epitelial folicular. Este hecho provoca la liberación a la dermis del contenido folicular, rico en componentes bacterianos (patrones moleculares asociados a patógenos o PAMPs) y células tisulares dañadas (patrones moleculares asociados a daño o DAMPs) que activan la inmunidad innata (3). Así, se genera un gran reclutamiento en la piel de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, que favorecen a su vez la llegada de linfocitos T y B, desencadenándose una cascada inflamatoria que se perpetúa en el tiempo y que ocasiona la clínica de los pacientes (1).

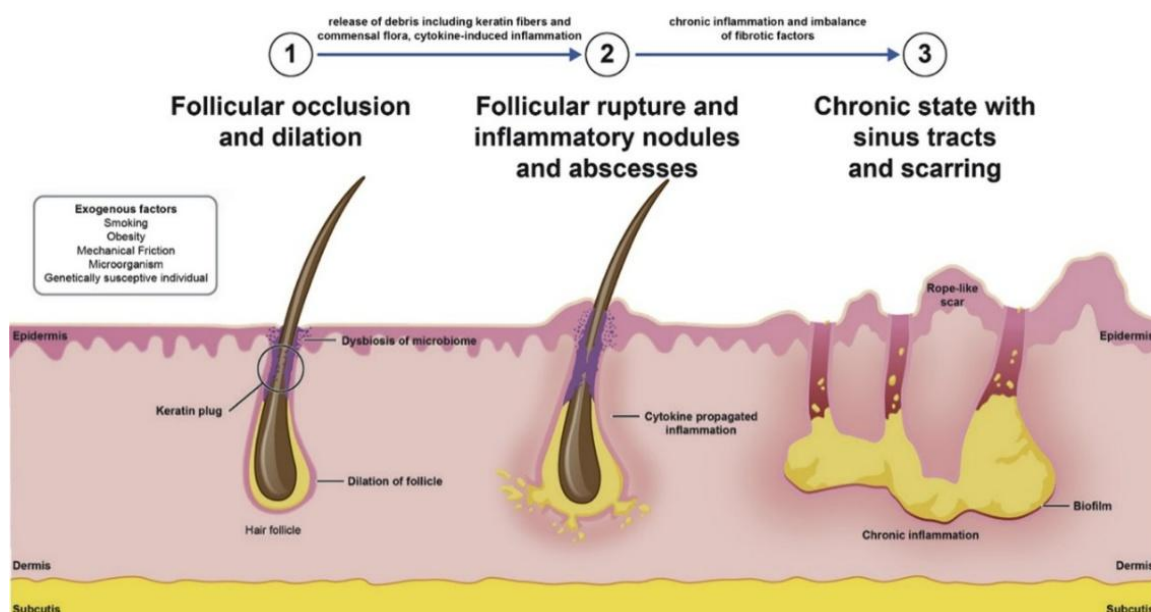


Figura 2. Secuencia postulada de eventos implicados en la fisiopatología de la HS: 1º hiperqueratosis con oclusión y dilatación folicular; 2º ruptura folicular, inflamación propagada por citoquinas y aparición de nódulos y abscesos inflamatorios; 3º inflamación crónica con desarrollo de tractos fibrosos y cicatrices (10).

2.2. Inmunopatogenia de la HS: citoquinas implicadas

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de las vías inmunológicas que favorecen la inflamación crónica de la HS. A continuación, se recoge de forma detallada el papel que tienen las diferentes citoquinas en la patogénesis de la HS.

2.2.1. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos. Se han detectado mayores cantidades de TNF- α en la piel y sangre de los pacientes con HS y se ha visto que sus niveles están directamente relacionados con la gravedad de la enfermedad (11).

En la HS ejerce un papel esencial ya que promueve la quimiotaxis de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T en la piel (12). En este sentido, el TNF- α induce la expresión en los queratinocitos de quimiocinas que atraen a linfocitos (CXCL11, CCL20) y a neutrófilos (CXCL1, CXCL2, CXCL8), contribuyendo a un mayor reclutamiento de células inmunitarias en la piel (13). Además, el TNF- α actúa favoreciendo la diferenciación de los linfocitos T hacia Th1 y Th17, aumentando la producción de IFN- γ e IL-17, respectivamente (14). También se ha visto que el TNF- α es la única citoquina que induce la producción de lipocalina-2 (LCN2) en los granulocitos y, junto con la IL-17, en los queratinocitos, favoreciendo la llegada de los neutrófilos a la dermis (15).

El TNF- α tiene dos receptores sobre los que ejerce su acción: TNFR1 y TNFR2. En la HS, es la actuación sobre el TNFR1 la que promueve la inflamación y la apoptosis gracias a la activación de las vías NF- κ B y MAPK, mientras que el TNFR2 interviene en la regeneración tisular y la modulación inmune (16).

2.2.2. Interleuquina 1 β (IL-1 β)

La familia de la IL-1 incluye un total de 11 citoquinas, de las cuales la más importante y activa en la HS es la IL-1 β . Se han observado niveles muy elevados de IL-1 β y de sus mediadores inflamatorios en las lesiones y en la piel sana de los pacientes con HS. Existen muchas células capaces de liberar IL-1 β (células dendríticas, neutrófilos, células epiteliales...); sin embargo, son los macrófagos los principales responsables de su producción (11).

El inflamasoma NLRP3 es un complejo multiproteico que interviene en la producción de IL-1 β . Está presente en las células del sistema inmune innato y, mediado por la activación de NF- κ B, regula la activación de la caspasa-1 y la producción de IL-1 β e IL-18 (formas activas) a partir de pro-IL-1 β y pro-IL-18 (formas inactivas) (17). Se ha detectado una mayor expresión del inflamasoma NLRP3 en la piel de los pacientes con HS, tanto en la piel sana como en las lesiones. Esto sugiere que la inflamación se propaga desde las lesiones hacia la piel sana por medio de la actividad del inflamasoma NLRP3 (18). En un estudio con un inhibidor del inflamasoma NLRP3, se observó una disminución significativa de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-17 y TNF- α en muestras de piel de pacientes con HS (18).

La IL-1 β ejerce su acción proinflamatoria uniéndose a su receptor en la superficie celular IL-1R1, lo que desencadena una cascada de señalización que termina activando las vías NF- κ B y MAPK que promueven la producción por parte de los fibroblastos de varias metaloproteasas (MMP1, MMP3, MMP10) implicadas en la destrucción tisular y formación de túneles en la HS. Además, estimula en los fibroblastos y los queratinocitos la liberación de quimiocinas (CXCL1, CXCL6 y CXCL8) que atraen a los neutrófilos hacia la dermis (15,16). Asimismo, la IL-1 β estimula a los linfocitos Th17 para una mayor producción de IL-17A e IL-17F, potenciando la respuesta Th17 (15).

2.2.3. Interleuquina 36 (IL-36)

Las citoquinas IL-36 son miembros de la familia de las citoquinas IL-1 producidas principalmente por los queratinocitos. Dentro de las citoquinas IL-36 existen tres agonistas (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) y una antagonista (IL36Ra). Se ha observado un aumento de la expresión de agonistas IL-36 en las lesiones y en la sangre de los pacientes con HS (19).

Las citoquinas agonistas IL-36 inducen la secreción por parte de los queratinocitos y de las células dendríticas de IL-12 e IL-23, que promueven las respuestas inmunes Th1 y

Th17 (20). Además, se ha visto que estas citoquinas, junto con la IL-17, estimulan la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), fundamental para el reclutamiento y supervivencia de los neutrófilos en las lesiones de HS (19). Por todo ello, a pesar de que se necesita más investigación para determinar el rol exacto que desempeña la IL-36 en la patogénesis de la HS, se considera que ejerce un papel importante favoreciendo las interacciones entre los queratinocitos y las células inmunes (19).

2.2.4. Interleuquina 17 (IL-17 -respuesta Th17-)

Las células dendríticas y los macrófagos activados por los PAMPs y DAMPs secretan grandes cantidades de IL-23, la cual promueve la formación y activación de los linfocitos Th17, que producirán citoquinas proinflamatorias IL-17 (principalmente IL-17A e IL-17F), fundamentales en la patogénesis de la HS (11,16). La formación de linfocitos Th17 también se ve estimulada por la acción de IL-6, IL-1 β y TNF- α .

Se han observado grandes cantidades de IL-17 y de sus mediadores inflamatorios en las lesiones de la HS. También se ha visto que la expresión de IL-17 en la piel sana de los pacientes con HS es mayor que en los controles, lo que sugiere la participación de la IL-17 en la propagación de las lesiones de HS. Además, los niveles aumentados de IL-17 se correlacionan con una mayor gravedad de la enfermedad (11).

La unión de IL-17 a sus receptores presentes en las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos y macrófagos, pone en marcha una cascada de señalización intracelular que promueve la transcripción de genes que codifican muchos mediadores inflamatorios (16). Así, se secreta una gran cantidad de péptidos antimicrobianos (proteínas S100A7-A9, β -defensina-2, LCN2) que promueven la proliferación de los queratinocitos y la producción de citoquinas (G-CSF, TNF- α , IL-6, IL-36) y quimiocinas (CXCL1, CXCL8, CCL20) que favorecen un mayor reclutamiento en la piel de neutrófilos, macrófagos y linfocitos (15,16,21).

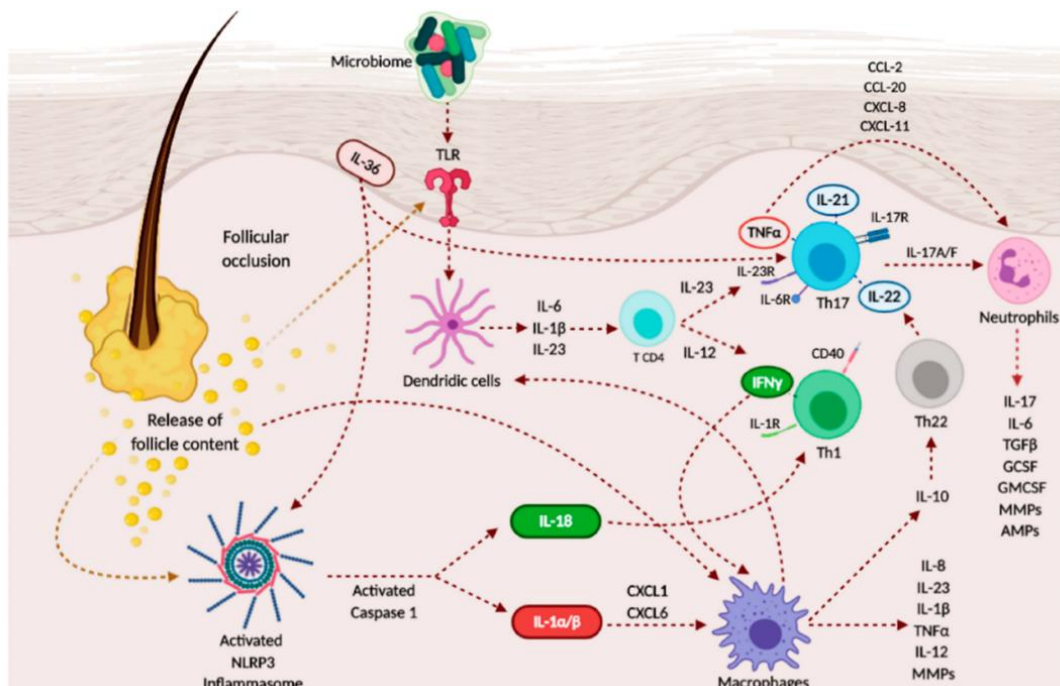
Además, la IL-17 liberada por las células Th17 estimula la activación del inflamasoma NLRP3, aumentando la producción de IL-1 β . A su vez, la IL-1 β potencia la respuesta Th17, creándose un círculo vicioso que perpetúa la inflamación y empeora la clínica de los pacientes con HS (18).

2.2.5. Interferón gamma (IFN- γ -respuesta Th1-)

Las células dendríticas y los macrófagos activados tras la liberación del contenido folicular secretan IL-12, la cual estimula la diferenciación de las células T hacia Th1. Los linfocitos Th1, junto con las células *Natural killer* (NK), son los principales responsables de la producción de IFN- γ . Esta citoquina estimula la secreción de quimiocinas atrayentes de Th1 como la CXCL10 y activa a las células endoteliales de la dermis, permitiendo la infiltración de células inmunitarias procedentes del torrente

2.2.6. Interleuquinas 10 (IL-10) y 22 (IL-22)

La IL-22 es una citoquina perteneciente a la familia de la IL-10 secretada mayoritariamente por linfocitos Th22 que está disminuida en los pacientes con HS. La IL-22 tiene funciones antimicrobianas y proinflamatorias y contribuye a una adecuada cicatrización de las heridas y al mantenimiento de la barrera cutánea. El déficit de IL-22 en la HS está asociado a una disminución en la producción de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos, lo que facilita una mayor disbiosis cutánea (21). Se ha demostrado que esta disminución en los niveles de IL-22 en los pacientes con HS se debe en gran parte al aumento en los niveles de IL-10 (15).



12

2.3. Papel de las adipoquinas en la HS

Las adipoquinas son moléculas producidas principalmente por los adipocitos y los macrófagos del tejido adiposo que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la inmunidad y la inflamación (22).

Se han demostrado alteraciones en los niveles circulantes de muchas adipoquinas en las personas con HS. Así, se han encontrado niveles disminuidos de adipoquinas antiinflamatorias como la adiponectina y niveles aumentados de adipoquinas proinflamatorias como la leptina, resistina, visfatina y omentina 1 en pacientes con HS respecto a los controles sanos (22–24). Se desconoce hasta la fecha el mecanismo exacto por el que estas adipoquinas intervienen en la patogénesis de la HS, por lo que se requieren más estudios que aborden este tema.

2.4. El sistema complemento en la HS

El sistema complemento es un componente del sistema inmune innato implicado en el desarrollo de una respuesta inflamatoria para combatir las infecciones bacterianas. (25).

En pacientes con HS se han encontrado niveles séricos de C5a y C5b-9 superiores a los de los controles, aunque no está claro que se correlacionen directamente con la gravedad de la enfermedad. Este hallazgo sugiere que el sistema complemento desempeña un papel importante en la patogénesis de la HS (11,26).

Se cree que en la HS los microorganismos y la queratina liberados tras la ruptura folicular activan las vías del complemento, produciéndose C3a, C3b, C5a y C5b-9. Así, se promueve la opsonización de las bacterias y su fagocitosis, la quimiotaxis de monocitos y neutrófilos hacia la dermis y la lisis celular a través del complejo de ataque a la membrana (27).

Además, se piensa que el complemento interviene en una mayor producción de algunas citoquinas proinflamatorias. Por un lado, la activación del complemento induce una mayor producción de IL-1 β por el inflamasoma NLRP3, desencadenándose la cascada proinflamatoria comentada previamente. Por otro lado, se cree que el C5a estimula la producción del TNF- α , el cual, a su vez, promueve la activación del complemento, generándose un círculo vicioso que aumenta la inflamación en la piel (25,27).

2.5. Los neutrófilos en la HS

La HS ha sido recientemente designada como una dermatosis neutrofílica sistémica. Esto se debe a que el resultado final de todo el proceso fisiopatológico de la HS es la infiltración de los neutrófilos en la piel lesionada, los cuales son los responsables de la supuración y la formación de las fístulas (13).

Los neutrófilos son atraídos a la piel por numerosos mediadores secretados por diferentes células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas, linfocitos, queratinocitos, fibroblastos). En concreto, las principales moléculas que promueven el reclutamiento de los neutrófilos en la dermis son las quimiocinas inducidas por la IL-17 (CXCL1, CXCL2 y CXCL8), el leucotrieno B4, el C5a y la lipocalina 2 (28). Una vez que los neutrófilos están presentes en la dermis, éstos sobreviven fundamentalmente gracias al G-CSF, una glicoproteína que permite el desarrollo de los abscesos, nódulos y fístulas vistos en la HS (11).

En la dermis, los neutrófilos secretan numerosas proteínas como mieloperoxidasas, lisozimas, elastasas, colagenasas y metaloproteasas que provocan la destrucción del tejido tisular (13).

Además, ante diversos estímulos como patógenos, citoquinas, DAMPs o PAMPs, los neutrófilos pueden liberar al espacio extracelular las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) por un proceso de muerte celular llamado NETosis con el objetivo de matar a los microorganismos. Si este proceso se desregula, como ocurre en la HS, puede provocar daño tisular crónico y perpetuar la inflamación (29).

Se ha demostrado que este incremento en la formación de NETs en los pacientes con HS se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad. Las NETs pueden contribuir a una mayor desregulación del sistema inmune ya que externalizan autoantígenos que son reconocidos por anticuerpos séricos, formándose complejos inmunes que pueden inducir en los macrófagos la liberación de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, las NETs pueden inducir la activación de células dendríticas plasmocitoides, las cuales promueven la secreción de IFN tipo I (30,31). Además, recientemente se ha descubierto que las NETs pueden activar la γ -secretasa, activándose la vía de señalización Notch-1 en los macrófagos y fibroblastos. Esto da lugar a la liberación de moléculas profibróticas que alteran la arquitectura tisular normal por medio de la formación de tractos fibrosos y cicatrices (32).

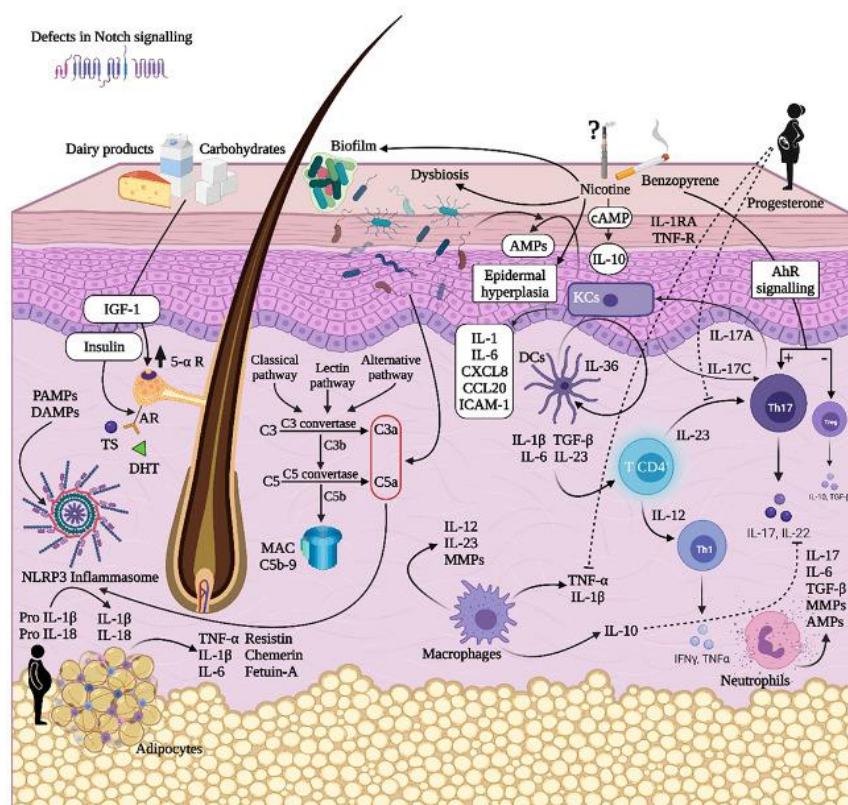


Figura 4. Representación esquemática de los principales eventos patogénicos de la HS (15).

3. Avances en el tratamiento de la HS

Los avances en el conocimiento de la HS han permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente frente a moléculas implicadas en su patogénesis que puedan ser eficaces en aquellos pacientes que no responden al tratamiento sistémico convencional. Así, existen algunas terapias biológicas aprobadas para la HS que han conseguido mejorar su curso en muchos pacientes. De igual manera, se continúan investigando nuevos tratamientos que puedan cubrir a aquellos pacientes que no responden a esas terapias.

3.1. Terapias aprobadas

Hoy en día existen tres fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la HS en sus formas moderadas-graves: Adalimumab, Secukinumab y Bimekizumab (33).

Sus datos de eficacia clínica tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica real se encuentran en las tablas 1 y 2.

3.1.1. Anti-TNF- α

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al TNF- α , bloqueando su efecto. Fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la HS moderada-grave (34). Su uso se fundamenta en los ensayos PIONEER I y II, dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, multicéntricos y doble ciegos que evaluaron la eficacia y seguridad de la administración subcutánea del adalimumab semanal durante 12 semanas frente a placebo en pacientes con HS moderada-grave (35).

También se han empleado otros anti-TNF- α en la HS como etanercept, infliximab y certolizumab, con resultados variables (34).

3.1.2. Anti-IL-17

Secukinumab

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva a la IL-17A, inhibiendo su interacción con el receptor de la IL-17. Fue el primer anti-IL-17 aprobado para el tratamiento de la HS moderada-grave sin respuesta a la terapia sistémica convencional (36). Dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, multicéntricos y dobles ciegos llamados SUNSHINE y SUNRISE demostraron la eficacia del secukinumab frente al placebo en la HS (37).

Bimekizumab

El bimekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige hacia las IL-17A e IL-17F, bloqueando la interacción con sus receptores. Es el último fármaco biológico aprobado hasta la fecha para el tratamiento de la HS moderada-grave sin respuesta a la terapia sistémica convencional (36). La eficacia y seguridad del bimekizumab en pacientes con HS moderada-grave fue evaluada en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, multicéntricos y doble ciegos llamados BE HEARD I y BE HEARD II (38).

En cuanto a los efectos adversos de los anti-IL-17, se ha encontrado una asociación con el desarrollo de candidiasis y de brotes de enfermedades inflamatorias intestinales (EII). A pesar de que en los estudios correspondientes ambos fármacos se han visto bastante seguros, conviene evitar su administración en pacientes con EII activas (36).

Tratamientos	Ensayos clínicos		
Adalimumab	<u>PIONEER I</u> (35)	<u>PIONEER II</u> (35)	<u>Extensión PIONEER</u> (39)
	HiSCR50 semana 12: 41.8% vs 26% placebo	HiSCR50 semana 12: 58.9% vs 27.6% placebo	Adalimumab 40 mg/sem; HiSCR50 semana 168: 52.3%.
	El adalimumab mostró tasas de respuesta clínica significativamente superiores al placebo a las 12 semanas, siendo las tasas de eventos adversos graves similares en los grupos de estudio.		Se demuestra la eficacia del adalimumab también a largo plazo.
Secukinumab	<u>SUNSHINE</u> (37)		<u>SUNRISE</u> (37)
	Cada 2 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 45% vs 34% placebo - A las 52 semanas HiSCR50 56% Cada 4 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 42% vs 34% placebo (p>0.05) - A las 52 semanas HiSCR50 56%		Cada 2 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 46% vs 31% placebo - A las 52 semanas HiSCR50 65% Cada 4 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 42% vs 31% placebo - A las 52 semanas HiSCR50 62%
	El secukinumab administrado cada 2 semanas fue clínicamente eficaz para mejorar rápidamente los signos y síntomas de la HS con un perfil de seguridad favorable y con una respuesta sostenida a las 52 semanas de tratamiento.		
Bimekizumab	<u>BE HEARD I</u> (38)		<u>BE HEARD II</u> (38)
	Cada 2 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 48% vs 29% placebo; HiSCR75 33% vs 18% placebo Cada 4 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 45% vs 29% placebo; HiSCR75 25% vs 18% placebo (p>0.05)		Cada 2 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 52% vs 32% placebo; HiSCR75 36% vs 16% placebo Cada 4 semanas: - A las 16 semanas HiSCR50 54% vs 32% placebo; HiSCR75 34% vs 16% placebo
	El bimekizumab produjo respuestas clínicas de forma rápida y significativa que se mantuvieron hasta la semana 48 de tratamiento, con un buen perfil de tolerancia a los efectos secundarios.		

Tabla 1. Eficacia en ensayos clínicos de los tratamientos biológicos aprobados para la HS.

Tratamientos	Estudios observacionales
Adalimumab	Marzano et al (40): 389 pacientes con HS moderada-grave tratados con adalimumab en 21 centros hospitalarios italianos.
	Se alcanzó el objetivo HiSCR en el 43.7% y 53.9% de los pacientes en las semanas 16 y 52, respectivamente. Además, hubo mejorías estadísticamente significativas en la calidad de vida y el dolor cutáneo en las semanas 16 y 52. Conclusión: Se confirmó la eficacia y seguridad del adalimumab, así como la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Además, se observó una correlación inversa entre el retraso terapéutico y la respuesta clínica, lo que respalda el uso precoz de adalimumab y demuestra la existencia de una “ventana de oportunidad” en el tratamiento de la HS.
Secukinumab	Haselgruber et al (41): 67 pacientes con HS moderada-grave tratados con secukinumab tras ineficacia con antibióticos sistémicos o adalimumab.
	En la semana 24 un 42% de los pacientes alcanzaron el objetivo HiSCR y un 45% consiguieron una reducción del 55% en la puntuación de la IHS4 (IHS4-55). Aquellos pacientes con menor carga terapéutica tuvieron más probabilidades de alcanzar dichos objetivos. Conclusión: El secukinumab mostró seguridad y eficacia en pacientes con HS moderada-grave en el mundo real, demostrándose además la existencia de una “ventana de oportunidad” para el tratamiento de la HS.
Bimekizumab	Mansilla-Polo et al (42): 40 adultos con HS moderada-grave tratados con bimekizumab en 13 hospitales de España.
	En la semana 16 hubo una reducción media del IHS4 del 42% y mejorías estadísticamente significativas en el dolor cutáneo y la calidad de vida. Conclusión: Se respalda el uso del bimekizumab como una opción terapéutica eficaz y segura para pacientes con HS en la práctica clínica real, mostrando resultados consistentes con los obtenidos en ensayos clínicos controlados.

Tabla 2. Eficacia en práctica clínica real de los tratamientos biológicos aprobados para la HS.

3.2. Terapias emergentes

A pesar de los buenos resultados que están obteniendo los tratamientos comentados anteriormente, todavía existe una gran parte de los pacientes con HS que no mejoran de su sintomatología o bien recaen de la enfermedad tras el tratamiento con estos fármacos. Por ello, se están investigando nuevos tratamientos dirigidos frente a otras dianas claves en la patogénesis de la HS que permitan abarcar las necesidades de dichos pacientes.

3.2.1. Anti-IL-1

Lutikizumab

El lutikizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como antagonista dual de las IL-1 α /1 β . Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en un ensayo clínico aleatorizado de

fase II, multicéntrico, doble ciego en adultos con HS moderada-grave que no habían respondido a terapias anti-TNF (43).

Los resultados a las 16 semanas mostraron que aquellos pacientes que recibieron lutikizumab 300 mg, tanto semanales como cada 2 semanas, obtuvieron tasas de respuesta clínica medidas por HiSCR50 superiores a aquellos que recibieron placebo (59.5% cada 2 semanas, 48.7% semanalmente vs 35% placebo). Además, en estos pacientes se consiguieron mejorías significativas en el dolor cutáneo y en el HiSCR75, siendo todas las dosis bien toleradas (43).

Dados los resultados prometedores del lutikizumab en el tratamiento de la HS, se ha decidido progresar hacia el desarrollo de un ensayo clínico de fase III que compare la eficacia y seguridad del lutikizumab frente al placebo en adultos y adolescentes con HS moderada-grave. Actualmente está en fase de reclutamiento (NCT06468228) (43).

Previamente al desarrollo del lutikizumab ya habían sido evaluados para el tratamiento de la HS otros anti-IL-1 como anakinra y bermekimab, sin obtenerse resultados satisfactorios (44).

3.2.2. Anti-IL-36

Spesolimab

El spesolimab es un anticuerpo monoclonal que antagoniza el receptor de la IL-36, inhibiendo sus acciones biológicas. Un ensayo clínico de fase II evaluó la eficacia y seguridad del spesolimab en adultos con HS moderada-grave. Los participantes fueron aleatorizados a recibir spesolimab o placebo, mostrándose en la semana 12 una reducción total del número de abscesos y nódulos inflamatorios del 38.8% con spesolimab vs 34.7% con placebo. A pesar de que la diferencia entre ambos tratamientos fue pequeña, se observó una notable mejoría en la puntuación del IHS4 y del HiSCR, así como una reducción del 40% del número de túneles drenantes con spesolimab vs un incremento del 56.6% con el placebo (45).

A continuación, se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II que incluía pacientes que habían participado en el anterior ensayo clínico, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del spesolimab a largo plazo (seguimiento de 2 años) (46). En la actualidad no están publicados sus resultados.

Además, existen dos ensayos clínicos de fase II-III (NCT05819398 y NCT06241573) en curso que están evaluando la eficacia del spesolimab como tratamiento a corto y largo plazo de pacientes con HS moderada-grave (47).

3.2.3. Nuevos fármacos anti-IL-17

Existen numerosos ensayos clínicos que están actualmente evaluando la eficacia de otros anti-IL-17 en el tratamiento de la HS moderada-grave. Algunos de estos posibles nuevos fármacos en el futuro son: sonelokimab, izokibep, brodalumab y CJM112 (34,36). Entre estos posibles tratamientos para la HS destacan dos:

Sonelokimab

Es un nanoanticuerpo con dos dominios que le permiten unirse selectivamente a las IL-17A e IL-17F, inhibiendo la acción inflamatoria de los dímeros IL-17A/A, IL-17A/F e IL-17F/F. Tiene un tercer dominio que se une a la albúmina sérica, lo cual le posibilita alcanzar mayores concentraciones en las zonas donde existe edema inflamatorio (36).

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad del sonelokimab en 234 pacientes con HS moderada-grave (36). El objetivo primario era determinar el porcentaje de participantes que alcanzaban el HiSCR75. A las 12 semanas una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con sonelokimab 120 mg y 240 mg alcanzó el HiSCR75 en comparación con el grupo placebo (43.3% y 34.8% frente a 14.7%). A las 24 semanas, los resultados fueron similares: el 56.9% del grupo de 120 mg y el 37.9% del grupo de 240 mg alcanzaron el HiSCR75. El HiSCR90 se alcanzó en el 37.9% de los pacientes en el grupo de 120 mg y el 27.6% en el grupo de 240 mg. Los pacientes que cambiaron del placebo al sonelokimab también mostraron resultados eficaces, con buen perfil de tolerancia al mismo (36).

A día de hoy existen dos ensayos clínicos de fase III (NCT06411899 y NCT06411379) que están reclutando adultos con HS moderada-grave para evaluar la eficacia y seguridad del sonelokimab en esta población.

Izokibep

El izokibep es una proteína pequeña que inhibe de forma selectiva y potente la IL-17A gracias a su gran afinidad de unión y su alta capacidad de penetración tisular debido a su pequeño tamaño molecular (una décima parte del tamaño de un anticuerpo monoclonal) y su dominio de unión a la albúmina, que mejora sus propiedades farmacocinéticas (36).

Se llevó a cabo un estudio de fase IIb doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del izokibep en el tratamiento de la HS moderada-grave. El estudio se dividió en dos partes. En la parte A, 180 participantes recibieron 160 mg de izokibep por vía subcutánea semanalmente durante 31 semanas. Los resultados indicaron que, en la semana 12 el 71% de los participantes alcanzó un HiSCR50 y el 57% alcanzó un HiSCR75, con un buen perfil de seguridad. Además, la proporción de pacientes que

lograron un HiSCR100 en la semana 12 (33%) parece no tener precedentes con ningún otro fármaco (36).

En la parte B, los participantes fueron aleatorizados al izokibep 160 mg semanalmente y cada 2 semanas vs placebo. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el izokibep y placebo en cuanto al HiSCR75. Sin embargo, se piensa que esto puede deberse al gran número de participantes con HiSCR75-100 que decidieron retirarse del estudio por motivos no relacionados con los efectos secundarios del fármaco (48).

También se ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el izokibep en pacientes con HS moderada-grave (36). Se alcanzó el objetivo primario del ensayo en la semana 12, observándose respuestas clínicas superiores estadísticamente significativas con el izokibep que con el placebo. Estos resultados han ido mejorando hasta la semana 16, alcanzando un 40% el HiSCR75, un 27% el HiSCR90 y un 25% el HiSCR100 (49).

3.2.4. Inhibidores de JAK

Dada la implicación de la vía de señalización JAK/STAT en la transducción de las acciones de varias citoquinas implicadas en la patogénesis de la HS, los inhibidores de JAK son una estrategia terapéutica muy prometedora en la HS. El análisis del transcriptoma ha demostrado un aumento de la expresión de los genes que codifican la vía de señalización JAK en las lesiones de la piel de pacientes con HS. Además, se ha visto que la inhibición de JAK1 puede bloquear simultáneamente la función de múltiples citoquinas, incluidas las IL-2, IL-6 y los interferones de tipo I y II (44).

Povorcitinib

El povorcitinib es una molécula pequeña que actúa de forma selectiva inhibiendo la JAK1, lo cual le permite reducir la señalización de las citoquinas implicadas en la patogénesis de la HS sin provocar un aumento de los efectos secundarios mediados por JAK 2 (34).

Un ensayo clínico de fase II mostró a las 16 semanas del inicio de povorcitinib a 3 dosis diferentes (15 mg, 45 mg y 75 mg) una disminución significativa del número de abscesos y nódulos inflamatorios en pacientes con HS frente a placebo. A continuación, se administró a los pacientes 75 mg de povorcitinib diarios durante 36 semanas, alcanzando casi el 30% de ellos una eliminación completa de sus abscesos y nódulos inflamatorios (HiSCR100) en la semana 52. Además, se objetivó un HiSCR75 en casi el 50% de los pacientes, siendo bien tolerado y sin causar efectos secundarios desconocidos (50).

Actualmente existen dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III que están evaluando la eficacia y seguridad del povorcitinib en pacientes con HS moderada-grave (NCT05620823 y NCT05620836) (50).

Upadacitinib

El upadacitinib es otra molécula pequeña que inhibe selectivamente el JAK1 (34). En un estudio de cohortes retrospectivo de 20 pacientes con HS moderada-grave que recibieron upadacitinib, se alcanzó un HiSCR50 en el 75% de ellos en la semana 4. Esta reducción del número de lesiones inflamatorias apareció en el 100% de los pacientes en la semana 12, manteniéndose en la semana 24. Otros evaluadores de la enfermedad como HiSCR75 o IHS4 también mostraron mejorías significativas (51).

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II con 68 pacientes con HS moderada-grave mostró un aumento significativo del objetivo HiSCR50 en aquellos que tomaron upadacitinib frente a los que recibieron placebo (38% vs 25%), manteniéndose esta respuesta en la semana 40 (52).

Actualmente un ensayo clínico de fase III (NCT05889182) está reclutando pacientes con HS moderada-severa que no hayan respondido a la terapia anti-TNF- α para evaluar en ellos la eficacia y seguridad del upadacitinib (33).

4. Conclusiones

- Los conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que subyacen en la HS han experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años, demostrándose el papel fundamental que ejercen las citoquinas proinflamatorias, así como el sistema complemento y los neutrófilos en el desarrollo de la enfermedad.

- Estos avances han permitido el desarrollo de tratamientos eficaces como los anti-TNF- α y los anti-IL-17, que han conseguido un control de la enfermedad en un gran número de pacientes. No obstante, un porcentaje de pacientes no responde adecuadamente a estos tratamientos. En este sentido, en la actualidad existen numerosos ensayos clínicos que están evaluando la eficacia de terapias emergentes para la HS, entre las que destacan los nuevos anti-IL-17, anti-IL-36, anti-IL-1 y los inhibidores de JAK.

5. Bibliografía

1. González-López MA. Hidradenitis suppurativa. *Med Clin (Barc)*. 2024 Feb 23;162(4):182-189.
2. Alotaibi HM. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Hidradenitis Suppurativa Across the Globe: Insights from the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Mar 2;16:545-552.
3. Agnese ER, Tariche N, Sharma A, Gulati R. The Pathogenesis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Cureus*. 2023 Nov 25;15(11):e49390.
4. Pandey A. Essentials of hidradenitis suppurativa: a comprehensive review of diagnostic and treatment perspectives. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Jul 1;86(9):5304-5313.
5. Mansilla-Polo M, Escutia-Muñoz B, Botella-Estrada R. Narrative Review and Update on Biologic and Small Molecule Drugs for Hidradenitis Suppurativa: An Entity With a Promising Future. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Oct;114(9):772-783.
6. Preda-Naumescu A, Ahmed HN, Mayo TT, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *Int J Dermatol*. 2021 Nov;60(11):e449-e458.
7. Billewicz M, Wojtania J, Woźniacka A. Hidradenitis suppurativa: a new therapeutic approach for an old disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2024 Aug;41(4):350-356.
8. Miller A, Shahzeidi P, Bernhardt M. An Update on Current Clinical Management and Emerging Treatments in Hidradenitis Suppurativa. *Skin Therapy Lett*. 2024 Mar;29(2):1-6.
9. Huynh FD, Damiani G, Bunick CG. Rethinking Hidradenitis Suppurativa Management: Insights into Bacterial Interactions and Treatment Evolution. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Mar 17;13(3):268.
10. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1045-58.
11. Melchor J, Prajapati S, Pichardo RO, Feldman SR. Cytokine-Mediated Molecular Pathophysiology of Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Skin Appendage Disord*. 2024 Jun;10(3):172-179.
12. Jiang SW, Whitley MJ, Mariottoni P, Jaleel T, MacLeod AS. Hidradenitis Suppurativa: Host-Microbe and Immune Pathogenesis Underlie Important Future Directions. *JID Innov*. 2021 Jan 12;1(1):100001.
13. Verma SS, Sharma K, Chhabra S. Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa. *Indian J Dermatol*. 2023 May;68(3):296-300.
14. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, et al. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021 Aug 15;10(8):2094.
15. Rosi E, Fastame MT, Scandagli I, Di Cesare A, Ricceri F, Pimpinelli N, et al. Insights into the Pathogenesis of HS and Therapeutical Approaches. *Biomedicines*. 2021 Sep 6;9(9):1168.
16. Ames E, Sanders M, Jacobs M, Vida T. Unlocking the Mechanisms of Hidradenitis Suppurativa: Inflammation and miRNA Insights. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Dec 11;17:2829-2846.
17. Krajewski P, Tsoukas M, Szepietowski J. Pathological and Therapeutical Implications of Pyroptosis in Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Jan 11;46(1):663-76.
18. Shirley SN, Watson AE, Yusuf N. Pathogenesis of Inflammation in Skin Disease: From Molecular Mechanisms to Pathology. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 21;25(18):10152.
19. Ahmad F, Alam MA, Ansari AW, Jochebeth A, Leo R, Al-Abdulla MN, et al. Emerging Role of the IL-36/IL-36R Axis in Multiple Inflammatory Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 2024 Feb;144(2):206-224.
20. Fukaura R, Akiyama M. Targeting IL-36 in Inflammatory Skin Diseases. *BioDrugs*. 2023 May 3;37(3):279-93.
21. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine Pathways and

- Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 10;21(22):8436.
22. González-López MA, Vilanova I, Ocejó-Viñals G, Arlegui R, Navarro I, Guiral S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*. 2020 Oct 30;312(8):595–600.
 23. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):792-793.
 24. A. González-López M, Gonzalo Ocejó-Viñals J, Mata C, Díaz D, Guiral S, Portilla V, et al. Evaluation of serum omentin-1 and apelin concentrations in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Jun;38(3):450-454.
 25. Ghias MH, Hyde MJ, Tomalin LE, Morgan BP, Alavi A, Lowes MA, et al. Role of the Complement Pathway in Inflammatory Skin Diseases: A Focus on Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2020 Mar;140(3):531-536.e1.
 26. Kashyap MP, Khan J, Sinha R, Jin L, Atigadda V, Deshane JS, et al. Advances in molecular pathogenesis of hidradenitis suppurativa: Dysregulated keratins and ECM signaling. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Aug;128:120-129.
 27. Chopra D, Arens RA, Amornpairoj W, Lowes MA, Tomic-Canic M, Strbo N, et al. Innate immunity and microbial dysbiosis in hidradenitis suppurativa – vicious cycle of chronic inflammation. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:960488.
 28. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):999-1010.
 29. Li S, Ying S, Wang Y, Lv Y, Qiao J, Fang H. Neutrophil extracellular traps and neutrophilic dermatosis: an update review. *Cell Death Discov*. 2024 Jan 10;10(1):18.
 30. Byrd AS, Carmona-Rivera C, O’Neil LJ, Carlucci PM, Cisar C, Rosenberg AZ, et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Sci Transl Med*. 2019 Sep 4;11(508):eaav5908.
 31. Carmona-Rivera C, O’Neil LJ, Patino-Martinez E, Shipman WD, Zhu C, Li QZ, et al. Autoantibodies Present in Hidradenitis Suppurativa Correlate with Disease Severity and Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in Macrophages. *J Invest Dermatol*. 2022 Mar;142(3 Pt B):924-935.
 32. Oliveira CB, Romo-Tena J, Patino-Martinez E, Woo A, Byrd AS, Kim D, et al. Neutrophil extracellular traps activate Notch– γ -secretase signaling in hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Jan;155(1):188-198.
 33. Sabat R, Alavi A, Wolk K, Wortsman X, McGrath B, Garg A, et al. Hidradenitis suppurativa. *Lancet*. 2025 Feb 1;405(10476):420-438.
 34. Chiang N, Alhusayen R. Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Biologic and Small Molecule Immunomodulatory Treatments. *J Cutan Med Surg*. 2025 Jan 27;29(1):NP1–20.
 35. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):422-34.
 36. Pinto Salgueiro G, Yilmaz O, Nogueira M, Torres T. Interleukin-17 Inhibitors in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *BioDrugs*. 2025 Jan 28;39(1):53–74.
 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 Mar 4;401(10378):747-761.
 38. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, Kirby JS, Prens E, Ingram JR, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet*. 2024 Jun 8;403(10443):2504-2519.
 39. 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 Jan;80(1):60-69.e2.
40. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Moltrasio C, Dapavo P, Micali G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):133-140.
 41. Haselgruber S, Fernández-Crehuet-Serrano P, Fernández-Ballesteros MD, Padial-Gómez A, Hernández-Rodríguez JC, Ortiz-Álvarez J, et al. Insights into the Window of Opportunity and Outcome Measures in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Treated with Secukinumab: A Real-World Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Jul 19;14(7):1875–90.
 42. Mansilla-Polo M, Pons-Benavent M, Fernández-Crehuet P, Vilarrasa E, Albanell-Fernández C, Morales-Tedone E, et al. Real-world effectiveness and safety of bimekizumab for hidradenitis suppurativa: An ambispective observational study. *Australas J Dermatol*. 2024 Nov;65(7):e198-e202.
 43. AbbVie News Center [Internet]. 2024 [cited 2025 May 11]. Lutikizumab showed positive results in a phase 2 trial of adults with moderate to severe hidradenitis suppurativa as program advances to phase 3. Available from: <https://news.abbvie.com/2024-01-08-Lutikizumab-Showed-Positive-Results-in-a-Phase-2-Trial-of-Adults-with-Moderate-to-Severe-Hidradenitis-Suppurativa-as-Program-Advances-to-Phase-3>
 44. Krueger JG, Frew J, Jemec GBE, Kimball AB, Kirby B, Bechara FG, et al. Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape. *Br J Dermatol*. 2024 Jan 23;190(2):149-162.
 45. Alavi A, Prens EP, Kimball AB, Frew JW, Krueger JG, Mukhopadhyay S, et al. Proof-of-concept study exploring the effect of spesolimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2024 Sep 18;191(4):508-518.
 46. Morita A, Okubo Y, Imafuku S, Terui T. Spesolimab, the first-in-class anti-IL-36R antibody: From bench to clinic. *J Dermatol*. 2024 Nov 7;51(11):1379–91.
 47. Zhang H, Zhou J, Tang K, Zhang X, Jin H. Expanding the therapeutic horizons of spesolimab: a review of off-label applications for inflammatory skin diseases. *J Dermatolog Treat*. 2025 Dec;36(1):2460582.
 48. Affibody Medical AB [Internet]. 2023 [cited 2025 May 11]. Affibody's partner ACELYRIN announces top-line results from placebo-controlled clinical trial of izokibep for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Available from: <https://www.affibody.se/press/affibody-partner-acelyrin-announces-top-line-results-from-placebo-controlled-clinical-trial-of-izokibep-for-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa/>
 49. Affibody Medical AB [Internet]. 2024 [cited 2025 May 11]. Positive phase 3 results in hidradenitis suppurativa further strengthen competitive profile of izokibep. Available from: <https://www.affibody.se/press/positive-phase-3-results-in-hidradenitis-suppurativa-further-strengthen-competitive-profile-of-izokibep/>
 50. Miller A SPBM. An Update on Current Clinical Management and Emerging Treatments in Hidradenitis Suppurativa. *Skin Therapy Lett*. 2024 Mar;29(2):1–6.
 51. 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 Dec;87(6):1440–2.
 52. Ackerman LS, Schlosser BJ, Zhan T, Prajapati VH, Fretzin S, Takahashi H, et al. Improvements in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa with upadacitinib: Results from a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2025 Jun;92(6):1252-1260.

6. Anexo

	Descripción	Características
Hurley	Clasifica la enfermedad en 3 estadios, basándose principalmente en la presencia de trayectos fistulosos/túneles y cicatrización.	Permite una evaluación clínica rápida y sencilla, pero no es útil para evaluar la respuesta terapéutica.
IHS4	Incluye únicamente aspectos clínicos de la HS. Se calcula con una fórmula: (número de nódulos) + (número de abscesos × 2) + (número de fístulas × 4). Así, se obtiene una puntuación total, clasificando la HS en leve (≤ 3), moderada (4-10) y grave (≥ 11).	Actualmente es la escala de gravedad más utilizada en la práctica clínica, ya que permite una evaluación sencilla y dinámica de la enfermedad.
HiSCR	Definida como una reducción $\geq 50\%$ en el recuento de las lesiones inflamatorias, sin aumento del número de abscesos ni fístulas/túneles drenantes respecto a la situación basal. Se pueden definir objetivos más ambiciosos como HiSCR75 o HiSCR100 en el que el porcentaje de reducción de las lesiones inflamatorias es del 75% y 100%, respectivamente.	Utilizado principalmente para evaluar la respuesta terapéutica en los ensayos clínicos, especialmente con terapias biológicas.

Tabla 3. Principales escalas de gravedad de la HS.

7. Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento al director de esta revisión, el Dr. Marcos A. González López, por su amable dedicación en la elaboración de este trabajo, su disponibilidad e interés, así como por sus numerosas palabras de ánimo.