

CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIAS

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
(AETSA)

Hidrosadenitis supurativa: medicamentos biológicos

Informe rápido



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIAS
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, julio de 2020

2020

Hidrosadenitis supurativas: medicamentos biológicos

Informe rápido

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, AETSA

CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIAS

JUNTA DE ANDALUCIA

Autoras: *Isabel M. Martínez Férez, Ana María Carlos Gil*

Documentalista: *María Piedad Rosario Lozano*

Revisor externo: David Moreno Ramírez
Jefe de Servicio-Profesor Titular
Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

Fecha: julio 2020



Edita: **Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, AETSA**

www.aetsa.org

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Agradecimientos

Las autoras agradecen el esfuerzo e interés mostrado por el Dr. David Moreno Ramirez durante la revisión de este informe así como sus comentarios y aportaciones.

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Conflicto de interés.....	5
Índice.....	6
Puntos claves.....	7
Introducción.....	8
Contexto.....	9
Objetivo.....	9
Material y métodos.....	10
Tipo de informe.....	10
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategias.....	10
Selección de referencias relevantes.....	11
Evaluación de la calidad de la evidencia.....	12
Extracción y síntesis de los resultados.....	13
Resultados.....	14
Resultados de la búsqueda.....	14
Documentos de síntesis.....	14
Ensayos clínicos aleatorizados.....	17
Calidad de la evidencia.....	18
Documentos de síntesis.....	18
Ensayos clínicos aleatorizados.....	20
Resultados de la Práctica clínica actual.....	22
Resultados de la Evidencia Científica.....	25
Resultados de la Evidencia Científica reciente.....	28
Discusión.....	30
Referencias.....	32
Anexos.....	35
Anexo 1.....	35
Estrategia en Medline (OVID) para documentos de síntesis.....	35
Estrategia en Embase para documentos de síntesis.....	36
Estrategia en Cochrane para documentos de síntesis.....	37
Estrategia en Medline (OVID) para ECAs.....	39
Estrategia en Embase para ECAs.....	40
Estrategia en Cochrane para ECAs.....	40
Anexo 2.....	42
Herramienta AGREE II para la calidad metodológica de GPC.....	42
AMSTAR-2: herramienta de evaluación de revisiones sistemáticas.....	45
Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo.....	49
Documentos de síntesis excluidos tras lectura a texto completo.....	49
ECAs excluidos tras lectura a texto completo.....	49

Puntos claves

1. Adalimumab es el único medicamento biológico aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la Hidrosadenitis supurativa moderada/grave.
2. Los estudios utilizados para la aprobación del adalimumab por las agencias reguladoras FDA y EMA se realizaron en pacientes con Hidrosadenitis supurativa moderada/grave con un total de abscesos y nódulos inflamatorios ≥ 3 y con 2 o más áreas anatómicas afectadas con gravedad Hurley II/III.
3. Adalimumab es el único medicamento recomendado en las Guías de Práctica Clínica como medicamento biológico de primera línea para pacientes con hidrosadenitis supurativa moderada /grave cuando no respondan a tratamientos sistémicos convencionales.
4. La dosis de adalimumab recomendada en las GPC es de 40 mg/ semanales.
5. En las GPC no se recomienda la dosificación de adalimumab 40 mg cada dos semanas.
6. Se debe evaluar la respuesta al adalimumab después de 12 semanas de tratamiento, y solo se continuará el tratamiento si hay evidencia clara de respuesta.
7. A corto plazo adalimumab no parece aumentar el riesgo de efectos adversos graves.
8. No se conoce la eficacia y la seguridad del adalimumab a largo plazo.
9. El infliximab es considerado como posible medicamento de segunda línea en pacientes con HS moderada/grave que no respondan a adalimumab.
10. No se recomienda etarnecept para la HS moderada/grave.
11. La evidencia científica de los medicamentos biológicos anakinra y ustekinumab para la HS moderada/grave es escasa y en algunos casos de baja calidad por lo que es insuficiente para poder establecer recomendaciones.
12. Un ensayo clínico aleatorio Fase II reciente con otro medicamento biológico, el MABp1, presenta a este medicamento como un posible tratamiento alternativo para pacientes con HS moderada/grave que no responden o no son candidatos a adalimumad; aunque son necesarios más estudios que confirmen estos resultados.

Introducción

La hidrosadenitis o hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la aparición de nódulos inflamatorios dolorosos, abscesos y fístulas distribuidos de forma clásica en la axila, la ingle, las gluteos y la región inframamaria. La fisiopatología de HS es compleja y entre los factores que contribuyen a su desarrollo se incluyen: una desregulación inmune, las hormonas, la genética, el microbioma y factores ambientales y físicos (Flood, Porter & Kimball, 2019).

Con el fin de reducir las situaciones que puedan desencadenar un brote se han tomado tradicionalmente una serie de medidas como suspensión del tabaco, la reducción de peso, el control de factores de riesgo cardiovascular, el evitar el uso de irritantes en la zona afectada y el aconsejar la depilación láser frente al uso de rasuradora (Martorell *et al.*, 2015). Además de estas intervenciones de estilo de vida se ha empleado una variedad de regímenes terapéuticos en el manejo de la HS, entre estas terapias se encuentran: la cirugía, los antibióticos tópicos, los antibióticos sistémicos, las terapias hormonales sistémicas, los esteroides tópicos, los esteroides intralesionales, los esteroides sistémicos y los medicamentos biológicos. Pudiendo requerir el abordaje multimodal que integre varios de estos tratamientos.

La eficacia potencial de los productos biológicos en HS se detectó por primera vez en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) sometidos a tratamiento con productos biológicos que incidentalmente demostraron una mejora en su HS (Flood, Porter & Kimball, 2019).

Los medicamentos biológicos para el tratamiento de la HS que han sido estudiados o se encuentran en fase de estudio se pueden clasificar en tres grupos (Flood, Porter & Kimball, 2019):

- medicamentos biológicos que tienen como molécula diana el TNF (*Tumor Necrosis Factor*):
 - Adalimumab
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Golimumab
 - Certolizumab Pegol
- medicamentos biológicos que tienen como moléculas dianas a diferentes Interleucinas (IL):
 - fármacos con IL-12/23 como diana: Ustekinumab
 - fármacos con IL-23 como diana: Guselkumab
 - fármacos con IL-17 como diana: Secukinumab, Bimekizumab, CJM112, Brodalumab.
 - fármacos con IL-1 como diana: Anakinra, Bermekimab (MABp1)
- Otros medicamentos biológicos:
 - Efalizumab
 - IFX-1
 - CFZ533

En cuanto a la seguridad de estos medicamentos señalar que la mayor preocupación a la hora de su uso es el incremento del riesgo de infecciones, aunque existen otros riesgos a considerar como son (Flood, Porter & Kimball, 2019):

- la reactivación de la tuberculosis latente (especialmente con los inhibidores de TNF, ya que TNF α es una citocina clave en la respuesta inmune a la infección de tuberculosis).
- El aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas.
- Reacciones en el lugar de inyección y reacciones a la infusión (alergias, anafilaxis...).

Actualmente de todos los medicamentos biológicos antes mencionados, el adalimumab (HUMIRA) es el único autorizado desde 2015 por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para la hidrosadenitis supurativa moderada o grave. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal específico para TNF (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125057s394lbl.pdf; https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-medicine-recommended-approval-hidradenitis-suppurativa_en.pdf).

Contexto

La realización de este informe rápido viene a dar respuesta a una solicitud de la Dirección General de Cuidados Sociosanitarios al Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) de información sobre la evidencia científica de calidad disponible sobre el tratamiento de la Hidrosadenitis supurativa centrada en los medicamentos biológicos. Este informe no pretende valorar el abordaje del tratamiento de la Hidrosadenitis supurativa ni valorar otros tratamientos disponibles recogiendo únicamente la evidencia sobre los medicamentos biológicos.

Los informes rápidos pretenden dar respuesta con mucha brevedad a preguntas concretas o consultas puntuales siempre con el compromiso de ser sistemáticos y transparentes para identificar y sintetizar evidencia y conocimientos. Su contenido estará condicionado por el marco temporal en el que se desea la respuesta.

Objetivo

El objetivo general de este informe es identificar y valorar la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de la Hidrosadenitis supurativa, para ello se abordarán los siguientes objetivos específicos:

- Identificar y valorar las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia sobre el tratamiento con medicamentos biológicos.
- Identificar y valorar la evidencia científica sobre los medicamentos biológicos recogida en revisiones sistemáticas.
- Identificar y valorar los ensayos clínicos publicados recientemente que actualicen la evidencia recogida ya en las Guías y revisiones sistemáticas.

Material y métodos

Tipo de informe

Este informe se engloba dentro de los denominados Informes rápidos.

Los informes rápidos se realizan mediante la adaptación de la metodología propia de las revisiones sistemáticas, aunque optimizando los recursos y el tiempo con la finalidad de dar respuesta en un tiempo reducido, pero utilizando métodos sistemáticos y transparentes para identificar, seleccionar, evaluar críticamente y analizar datos de investigaciones relevantes. Sin embargo, para proporcionar evidencia oportuna, algunos de los componentes de un proceso de revisión sistemática se simplifican u omiten. Estos informes rápidos son más susceptibles a sesgos por lo que no son apropiados para la toma de decisiones clínicas o para el desarrollo de pautas que se implementarán a gran escala. Por lo tanto, no sirven para reemplazar otras síntesis de evidencia, sino un medio para complementarlas.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategias

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de guías de práctica clínica (GPC) y de recomendaciones basadas en la evidencia del tratamiento con medicamentos biológicos de la hidrosadenitis supurativa en las páginas web de los principales organismos de referencia en este campo, tanto nacionales como internacionales. Para esta búsqueda se han utilizado términos libres como: (*Hidradenitis Suppurativa OR acne inversa OR valpeau OR verneuil*). Los recursos consultados a fecha de 3 de junio de 2020 han sido los siguientes:

- Tripdatabase
- Guiasalud
- EUETHA
- REDETS
- INHATA
- Sociedad Argentina de Dermatología
- Iniciativa Estratégica Hidradenitis Supurativa
- *British Association of Dermatologists*
- *Global Index Medicus*
- *Guidelines International Network (GIN)*
- *CMA Infobase Clinical Practice Guidelines*
- *UK- National Institute for Health and Care Excellence (NICE Guidance)*
- *Primary Care Dermatology Society (PCDS)*
- ASENDHI
- *British Association for Psychopharmacology (BAP Consensus Guidelines)*
- *Institute for Clinical System Improvement-UK (ICSI)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *American College of Physicians (ACP)*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)*
- *GuidelineCentral*
- *ECRI Guidelines*
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *American Academy of Family Physicians (AAFP Clinical Practice Guidelines)*
- *US- Preventive Services Task Force (USPSTF)*
- *US- Clinical Practice Guidelines at University of California*
- *Regulation and Quality Improvement Authority*
- *Alberta - Toward Optimized Practice*

- *Guideline Advisory Committee (GAC) (Ontario)*
- *Health Quality Ontario (HQO)*
- *Ontario College of Family Physicians OCFP*
- *British Columbia - Guidelines and Protocol Advisory Committee (GPAC)*
- *New Zealand - Guidelines Group (NZGG)*
- *Singapore - Ministry of Health Singapore Practice Guidelines*
- *ACE Agency for Effectiveness*

Además, se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en las bases de referencias médicas Medline, Embase y Cochrane Library de GPC/ recomendaciones y revisiones sistemáticas (RS) hasta el 28 de mayo de 2020, y de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta el 5 de junio 2020; que hayan sido publicados en los últimos 5 años con el fin de actualizar lo máximo posible la evidencia.

Las estrategias utilizadas para estas búsquedas se diseñaron combinando términos libres con los términos propios de tesoro de cada base de datos y se muestran en el Anexo 1.

Selección de referencias relevantes

Las referencias relevantes para dar respuesta al objetivo de este informe se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión han sido establecidos *a priori* en la estructura formato PICO utilizada para las estrategias de las búsquedas bibliográficas.

- Población: pacientes con hidrosadenitis supurativa.
- Intervención: medicamento biológico.
- Comparación: cualquier otro tratamiento.
- Resultados: variables de eficacia y seguridad; y en las GPC recomendaciones basadas en la evidencia.
- Tipo de publicación:
 - o estudios de síntesis (guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías y/o revisiones sistemáticas de ECAs) publicados en los últimos 5 años
 - o ECAs nuevos publicados en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión

- Tipo de estudio: se excluyeron todos aquellos estudios de síntesis que no recogiesen información sobre medicamentos biológicos o que no describieran de manera explícita la metodología seguida para el establecimiento de sus recomendaciones o conclusiones. También se excluyeron aquellos basados en RS que no cumplieran los requisitos de la declaración PRISMA o se trataran de RS de series de casos por ser estos estudios de muy baja calidad. Se excluyeron los ECA de los últimos 5 años cuyos datos ya fueran recogidos y valorados en las revisiones sistemáticas incluidas en el informe.
- Idioma (diferente a inglés, español, italiano, portugués y francés).

La selección de los artículos ha sido realizada por una única investigadora.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se ha realizado una valoración de la calidad de la evidencia con la finalidad de identificar los posibles sesgos en los documentos identificados. Para esta valoración se utilizaron las herramientas adecuadas diseñadas específicamente para cada tipo de documento (Anexo 2).

La calidad metodológica de las guías de práctica clínica se valoró mediante la herramienta AGREE II (AGREE *Next Steps Consortium*, 2009). Se consideró una guía con una calidad metodológica alta aquella que obtuviera una puntuación mínima del 80% en los dominios 3 y 6 correspondientes a los criterios de rigor en la elaboración e independencia editorial, considerados críticos. En caso de que la puntuación de estos dos dominios estuviera entre 60-80 % se consideró que la guía era de calidad moderada y puntuaciones inferiores a 60% en estos dos dominios se consideraron propios de una guía de baja calidad. Esta evaluación ha sido llevada a cabo por dos investigadoras (mínimo requerido por la herramienta).

Para la calidad de las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-2 (Ciapponi, 2018; Shea *et al.*, 2017). Esta herramienta consta de 16 preguntas con varias opciones simples de respuesta. "si" cuando la respuesta es positiva; "no" cuando no se cumplió ese requisito o no hay suficiente información para saber si se cumplió; y "si parcial" en aquellos casos en los que se cumplió parcialmente el criterio. La herramienta tiene 7 dominios considerados críticos (Tabla 1) (Ciapponi, 2018).

Tabla 1. Dominios críticos de la herramienta AMSTAR-2	
1	Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)
2	Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)
3	Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)
4	Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)
5	Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)
6	Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)
7	Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)

La herramienta AMSTAR-2 no establece una calidad global, sin embargo, según el cumplimiento de los dominios definidos como críticos establece cuatro niveles de confianza en una revisión: alta, moderada, baja y críticamente baja (Tabla 2) (Ciapponi, 2018).

Tabla 2. Valoración de la confianza general de los resultados de la revisión	
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.
Moderada	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles
Críticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: la RS no es confiable

La confianza en la evidencia aportada por los ECAs se ha valorado mediante la herramienta de control de sesgo de la Cochrane (programa RevMan 5.3).

Tanto la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas como de los ECAs ha sido realizada por una única investigadora.

Extracción y síntesis de los resultados

Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia y se ha presentado por tipo de publicación. Así, los resultados obtenidos de los documentos de recomendaciones basadas en la evidencia y las guías de práctica clínica se han presentado bajo el epígrafe de "práctica clínica actual"; los resultados de las revisiones sistemáticas e informes de evaluación se presentan como "evidencia científica" y por último, los resultados procedentes de los ensayos clínicos recientes, no recogidos en los documentos de síntesis incluidos en este informe se han presentado como "evidencia científica reciente". La extracción y síntesis de los resultados ha sido realizada por una única investigadora.

Resultados

Resultados de la búsqueda

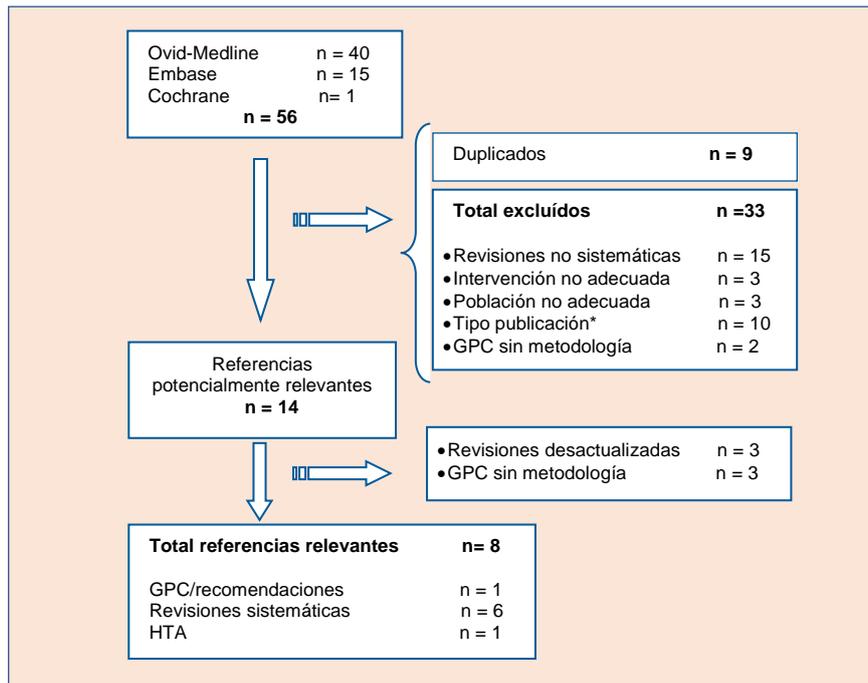
Documentos de síntesis

La búsqueda activa de guías de práctica clínica y de recomendaciones de tratamiento con medicamentos biológicos de la hidrosadenitis supurativa en las páginas web de los principales organismos de referencia permitió identificar en total 32 documentos de los cuales un total de 4 se trataban de duplicados. En la Tabla 3 se resumen los documentos identificados, los excluidos por título y resumen y los motivos de su exclusión; así como los seleccionados para su lectura a texto completo por ser potencialmente relevantes.

Tabla 3. Lista de documentos localizados en los recursos de práctica clínica consultados.				
Recursos	Localizados	Duplicados	Excluidos / motivos	Seleccionados para lectura a texto completo
Evidence Search (NICE)	9	1	8/ • 6 No indicación • 2 metodología no explícita	0
NICE Guidance (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	1	0	0	1 Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. 2016
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2	0	0	2 (Clinical Review Report and final Recommendation) ADALIMUMAB New Indication: Hidradenitis Suppurativa
Tripdatabase	7	3	4/ • 3 No indicación • 1 tipo publicación	0
Global Index Medicus	2	0	2/ tipo publicación (serie de casos y consenso sin metodología adecuada)	0
CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines Database	2	0	1/ No intervención	1 North American Hidradenitis Suppurativa Treatment Guidelines. Alikhan <i>et al.</i> 2019
GuidelineCentral	2	0	2/ No indicación	0
ACE Agency for Effectiveness	1	0	0	1 Adalimumab for treating active moderate to severe hidradenitis suppurativa
Medscape	1	0	1/ No disponible	0
Sociedades científicas				
Sociedad Argentina de Dermatología	1	0	1/ Consenso sin metodología adecuada	0
ASENDHI	1	0	1/ Metodología no explícita	0
British Association of dermatologists	1	0	0	1 BAD guidelines for the management of HS (acne inversa). Ingram <i>et al.</i> 2018,
Primary Care Dermatology Society (PCDS)	1	0	1/ Metodología no explícita	0
Iniciativa estratégica Hidradenitis Suppurativa	1	0	1/ Metodología no explícita	0
Total	32	4	22	6 documentos (5 GPC)

Por otro lado, las estrategias de búsqueda en las bases de referencias permitieron identificar un total de 56 documentos de síntesis, de los cuales 9 eran duplicados encontrados en las diferentes bases de datos. Tras la lectura del título y resumen de las referencias, se excluyeron 33 que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron 14 referencias potencialmente relevantes (Figura 1.)

Figura 1. Diagrama de flujo de referencias identificadas en las estrategias de búsqueda de documentos de síntesis.



*Se excluyeron 10 referencias por el tipo de publicación al tratarse de estudios primarios y no de síntesis.

De las 14 referencias potencialmente relevantes localizadas en las bases de datos, finalmente se incluyeron en el informe 8 correspondientes a: 1 GPC, 4 RS (con 6 referencias) y a 1 informe de evaluación (HTA) del NICE (Tappenden *et al.*, 2017). Los documentos de síntesis excluidos tras la lectura a texto completo y los criterios de su exclusión se resumen en el Anexo 3.

El informe de evaluación HTA fue el utilizado por el NICE para valorar la evidencia científica sobre el adalimumab y utilizado en su *Guidance* del 2016 por lo que no se ha valorado ni recogido sus conclusiones al estar ya ambos aspectos recogidos en las recomendaciones finales de dicha guía. El proceso seguido por el NICE para la evaluación de tecnologías sanitarias (*Single Technology Appraisal*) generalmente cubre nuevas tecnologías dentro de una sola indicación poco después de haber recibido la autorización de comercialización del Reino Unido. Dentro de este proceso, la compañía farmacéutica puede proporcionar sus estimaciones sobre la efectividad clínica y la rentabilidad de la tecnología, junto con un modelo económico de salud ejecutable. Esta información es revisada por una organización externa independiente de NICE, el Grupo de Revisión de Evidencia, que consulta con especialistas clínicos y produce un informe (GRE). Después de considerar la información de la compañía, el informe del grupo de revisión y el testimonio de expertos y otras partes interesadas, el Comité de Evaluación de NICE formula una guía preliminar en forma de un Documento de Consulta de Evaluación (ACD) que indica las

recomendaciones iniciales del Comité sobre el uso de la tecnología que está abierto a apelación por las partes interesadas tras lo cual se emite una evaluación final. El HTA presentaba un resumen del informe GRE y los análisis posteriores del adalimumab para el tratamiento de la hidradenitis supurativa moderada a grave activa, y su papel en el desarrollo posterior de la guía NICE para el uso de este medicamento en Inglaterra (Tappenden *et al.*, 2017). En concreto, este informe recogía la evidencia científica correspondiente a los ensayos clínicos PIONEER I y II; así como los datos procedentes del *open-label extended trial* (OLE- NCT01635764) que evaluaba la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la eficacia de adalimumab en sujetos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave. Además, el informe incluía un modelo económico del coste-efectividad del adalimumab comparado con el tratamiento convencional.

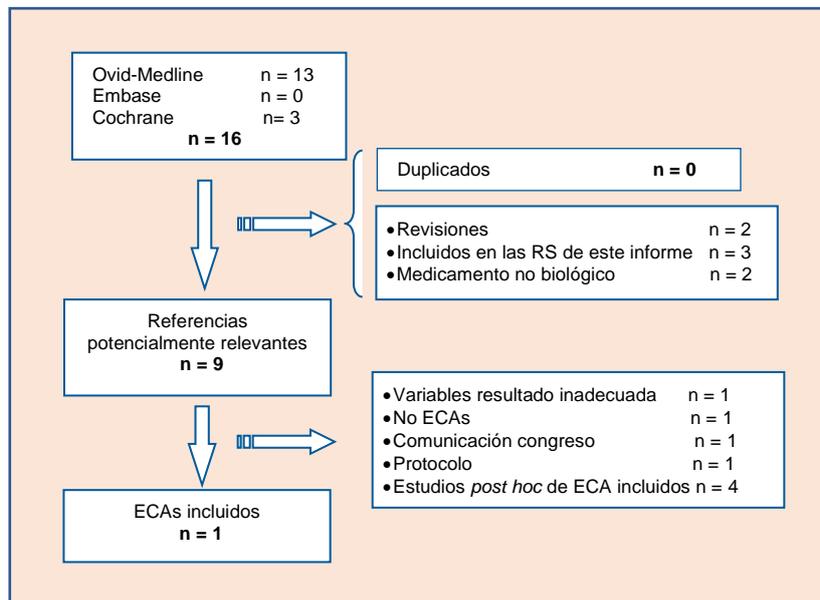
Finalmente, se han incluido en el informe 6 GPC y 4 RS que se resumen en la Tabla 4. De las 6 GPC incluidas 3 de ellas, las realizadas por los organismos oficiales de evaluación y regulación (NICE, CADTH y ACE), se centraban exclusivamente en el adalimumab para el tratamiento de la HS; mientras que las otras 3 guías, realizadas por Asociaciones o Fundaciones relacionadas con la enfermedad, se han centrado en el manejo global de la HS siendo el tratamiento con medicamentos biológicos un apartado dentro de las mismas.

Tabla 4. Documentos de síntesis incluidos en el informe
Guías de Práctica Clínica
NICE 2016. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa.
CADTH Canadian drug expert committee final recommendation 2016. Adalimumab
BAD guidelines for the management of HS (acne inversa). Ingram <i>et al.</i> 2018,
ACE Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health, Republic of Singapore 2019. Adalimumab for treating active moderate to severe hidradenitis suppurativa
North American Hidradenitis Suppurativa Treatment Guidelines. Alikhan <i>et al.</i> 2019
Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. Zouboulis <i>et al.</i> 2019
Revisiones sistemáticas
Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Systematic Review. Ingram <i>et al.</i> 2015. Actualizada en 2017
Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. Saunte & Jemec, 2017
Medical management of hidradenitis suppurativa. Orenstein & Micheletti, 2017
Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Tcherro <i>et al.</i> 2019

Ensayos clínicos aleatorizados

Las estrategias de búsqueda en las bases de referencias han identificado 16 ECAs, de los cuales tras el escrutinio por título y resumen se seleccionaron 9 referencias potencialmente relevantes de las cuales tras su lectura a texto completo solamente 1 de ellas se han incluido finalmente en este informe. El diagrama con el flujo de referencias se muestra en la Figura 2 y los estudios excluidos a texto completo así como los motivos de dicha exclusión se han resumido en el Anexo 3.

Figura 2 Diagrama de flujo de referencias identificadas en las estrategias de búsqueda de ECAs.



Se ha identificado un estudio clínico aleatorizado nuevo sobre el tratamiento con medicamentos biológicos de la HS moderada-grave (Kanni *et al.*, 2018).

La mayor parte de los estudios excluidos han sido estudios que presentaban análisis *post-hoc* cuya finalidad era obtener información a partir de los datos de ensayos clínicos ya publicados, estos estudios aunque aportaban información interesante el hecho de que sus análisis no estuvieran descritos en el diseño inicial del protocolo o agregaran pacientes de distintos estudios o con diferentes dosis de medicamento dificultan la interpretación de sus datos.

El único ECA incluido, llevado a cabo por Kanni *et al.*, 2018, es un estudio en fase II cuyo objetivo era ver la eficacia del MABp1 en el tratamiento de la HS moderada-grave en pacientes que no respondían adecuadamente a adalimumab o no eran candidatos a su uso.

Calidad de la evidencia

Documentos de síntesis

La valoración de la calidad metodológica de los documentos de síntesis incluidos en el informe, GPC y revisiones sistemáticas, se resumen en las tablas 5 y 6, respectivamente. Por otra parte, el control de sesgos de los ECAs incluidos se muestra en la Figura 3.

GPC	Dominio 1 Alcance y objetivos	Dominio 2 Participación implicados	Dominio 3 Rigor en la elaboración	Dominio 4 Claridad y presentación	Dominio 5 Aplicabilidad	Dominio 6 Independencia editorial
Guía NICE 2016	100%	89%	100%	100%	100%	100%
CADTH recommendation 2016	100%	94%	100%	100%	100%	100%
BAD guidelines 2018	100%	100%	100%	100%	50%	100%
North American Guidelines. 2019	100%	75%	68%	100%	21%	92%
ACE 2019	100%	66%	100%	100%	100%	100%
HS ALLIANCE working group. 2019	100%	61%	79%	100%	21%	27%

En general, las GPC incluidas tienen una calidad metodológica buena, con una alta puntuación en casi todos los dominios, principalmente en los considerados críticos (Dominios 3 y 6). Solamente una GPC, la realizada por HS ALLIANCE, ha recibido una calificación global de calidad BAJA a pesar de tener una alta puntuación en el rigor en la elaboración; sin embargo, no se puede garantizar su independencia editorial (dominio 6). La Guía recoge los conflictos de interés de los participantes, sin embargo, no describe cómo se han gestionado dichos conflictos y además, está financiada por una compañía farmacéutica que comercializa varios de los tratamientos de HS.

Tabla 6. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en este informe		
Referencia Autor/año	ECAs incluidos	Nivel de confianza (AMSTAR-2)
<p>Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Systematic Review. Ingram <i>et al.</i> 2015</p> <p>Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. Ingram <i>et al.</i> 2016.</p> <p>Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. Ingram <i>et al.</i> 2017</p> <p>Búsqueda hasta febrero 2017</p>	<p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kimball 2012. • Miller 2011 • Kimball 2016 <p>Infliximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grant 2010 	<p>ALTA</p> <ul style="list-style-type: none"> - RS metodológicamente correcta. - Exploraron el sesgo de publicación pero no tenían suficientes estudios para su valoración. - Solo realizaron metaanálisis para el tratamiento con adalimumab. No tenían suficientes estudios para los otros tratamientos.
<p>Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. Saunte & Jemec, 2017</p> <p>Búsqueda desde 1 septiembre 2011 hasta mayo 2017</p>	<p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kimball 2012. • Kimball 2016 <p>Anakinra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tzanetakou 2016 <p>Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blok 2016 	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p> <p>RS con más de una debilidad crítica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin protocolo previo - Búsqueda no exhaustiva - El riesgo de sesgos de los estudios incluidos no es evaluado, usan GRADE para las recomendaciones pero no explican cómo lo han realizado.
<p>Medical management of hidradenitis suppurativa. Orenstein & Micheletti, 2017</p> <p>Búsqueda hasta diciembre 2016</p>	<p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kimball 2012. • Miller 2011 • Kimball 2016 <p>Infliximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grant 2010 <p>Anakinra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tzanetakou 2016 <p>Etanercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adams 2010 	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p> <p>RS con más de una debilidad crítica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin protocolo previo - Búsqueda no exhaustiva - El riesgo de sesgos de los estudios incluidos no es evaluado.
<p>Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Tcherro <i>et al.</i> 2019</p>	<p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kimball 2012. • Miller 2011 • Kimball 2016 • Gottlieb 2016 <p>Anakinra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tzanetakou 2016 <p>Etanercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adams 2010 	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p> <p>RS con más de una debilidad crítica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin protocolo previo - Búsqueda exhaustiva parcial - No proporcionan la lista de los estudios potencialmente relevantes excluidos. <p>En el metaanálisis usan el modelo de efectos fijos. Aunque en principio no está bien descrito en la metodología, dado que los ensayos incluidos en él no presentan heterogeneidad estadística alta I^2 entre 0 y 62%; o no aplica al tener el metaanálisis 1 solo estudio no se considera una limitación sería que invalide el ítem crítico 11.</p>

Ensayos clínicos aleatorizados

El único ensayo clínico aleatorizado que actualiza la evidencia de los medicamentos biológicos para la HS moderada/grave es un ensayo clínico en Fase II con 20 pacientes (10 en cada grupo de comparación) para estudiar la eficacia del MABp1. Las características de estudio se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Descripción y valoración crítica del ECA Kanni et al., 2018.	
Diseño estudio	Ensayo clínico prospectivo paralelo, fase II, aleatorizado 1: 1 y doble ciego
Población de estudio	<p>Pacientes con HS Hurley II o Hurley II y al menos 3 lesiones inflamatorias, que no respondieron a tratamiento con anti-TNF, no recibieron adalimumab por su historia clínica o rechazo a recibir adalimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo intervención: n= 10 • Grupo control: n= 10
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo intervención: MABp1: 7.5 mg/kg durante 12 semanas • Grupo control: Placebo <p>Los dos suministrados en idéntica presentación por XBiotech (Austin, TX).</p>
VARIABLES DE RESULTADO	<p><u>Primario:</u> diferencia de HiSCR + a las 12 semanas entre los dos grupos</p> <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diferencia de HiSCR + a las 24 semanas entre los dos grupos • eficacia en lesiones individuales: <i>modified Sartorius score</i> • tiempo hasta una nueva exacerbación (hasta 24 semanas) • cambios en las lesiones por ultrasonidos
Comentarios	<p>El estudio se ajusta al protocolo previo establecido.</p> <p>El estudio se basó en el supuesto de que el 60% de los pacientes tratados con MABp1 alcanzarían una puntuación HiSCR positiva; La eficacia del placebo se estableció en 10% como se describe para el tratamiento con anakinra (Tzanetakou et al., 2016). Para mostrar la diferencia al nivel del 10% con una potencia del 80%, se deben asignar 10 pacientes a cada brazo.</p> <p>Seguimiento de los pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 semanas • 24 semanas
HiSCR: <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>	

El control de sesgos del ECAs incluido en este informe rápido se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo

Kanni 2018	?	?	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)

El ensayo clínico es de una calidad moderada-alta, no presenta un alto riesgo de sesgos en ninguno de los aspectos metodológicos básicos. Las incertidumbres encontradas en el diseño (color amarillo en la Figura 3) han surgido por los siguientes motivos:

- La farmacéutica creó la secuencia de aleatorización pero en el artículo no se describe el método de creación de la secuencia. Lo que no permite valorar si el método de aleatorización fue correcto y si ocultó adecuadamente la secuencia de aleatorización.
- Se observan diferencias significativas en algunas características iniciales de los pacientes entre los dos grupos; en concreto en las características de las lesiones valoradas por ultrasonidos (vascularización total de la lesión y elasticidad total de la lesión), siendo la gravedad de estas características mayor en los pacientes del grupo de intervención.

Resultados de la Práctica clínica actual

Las recomendaciones recogidas en las GPC incluidas en este informe, así como la calidad de los documentos, se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. GPC incluidas en el informe		
GPC/ autor/año	Recomendaciones	Calidad AGREE II
<p><i>Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa.</i> NICE Guidance 2016.</p> <p>[HTA Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Tappenden et al. 2017.]</p>	<p>Se recomienda el adalimumab, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar la hidradenitis supurativa moderada a severa activa en adultos cuya enfermedad no ha respondido a la terapia sistémica convencional. El medicamento se recomienda solo si la compañía lo proporciona al precio acordado en el esquema de acceso del paciente.</p> <p>Se debe evaluar la respuesta al adalimumab después de 12 semanas de tratamiento, y solo se continuará el tratamiento si hay evidencia clara de respuesta, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una reducción del 25% o más en el recuento total de nódulos inflamatorios y abscesos y • ningún aumento de abscesos y fistulas drenantes. 	ALTA
<p>ADALIMUMAB. <i>Clinical Review Report and final Recommendation.</i> CADTH. 2016 (2 documentos)</p>	<p>El CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomienda que se reembolse a adalimumab para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS) moderada a grave activa en pacientes adultos que no han respondido a la terapia convencional (incluidos los antibióticos sistémicos) y cumplan los siguientes criterios:</p> <p>1. Pacientes adultos con HS moderada a severa activa con todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un absceso total y un recuento de nódulos de 3 o más. • Lesiones en al menos dos áreas anatómicas distintas, una de las cuales debe ser Hurley estadio II o III • Una respuesta inadecuada a antibióticos orales durante 90 días. <p>El tratamiento con adalimumab debe suspenderse si no hay mejoría después de 12 semanas de tratamiento.</p>	ALTA
<p><i>Adalimumab for treating active moderate to severe hidradenitis suppurativa.</i> ACE, Ministry of Health, Singapore 2019.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab 40 mg / 0,8 ml solución inyectable (jeringa y pluma precargadas) para tratar la hidradenitis supurativa (acné inversa) de moderada a grave, definida como en estadio II o III por Hurley, en pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional. • Los médicos que prescriben deben evaluar la respuesta inicial del paciente al adalimumab después de 12 semanas de tratamiento, y solo continuar si hay evidencia clara de respuesta clínica definida como: <ul style="list-style-type: none"> □ Una reducción de 50% o más desde el inicio en 	ALTA

	<p>el absceso total y el recuento de nódulos inflamatorios; y</p> <p><input type="checkbox"/> Sin aumento en el recuento de abscesos o fistulas drenantes.</p>	
<p><i>BAD guidelines for the management of HS (acne inversa). Ingram et al. 2018,</i></p>	<p>Recomendación fuerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (con licencia para niños y jóvenes de 12 a 17 años y adultos) 40 mg por semana para personas con HS moderada a grave que no responde a terapia sistémica convencional. <p>Recomendación fuerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No ofrecer * adalimumab 40 mg en semanas alternas a personas con HS moderada a severa que no responde a terapia sistémica convencional. <p>Recomendación débil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere infliximab 5 mg /kg cada 8 semanas en personas con HS moderada a severa que no responde a terapia con adalimumab. 	<p>ALTA</p>
<p><i>North American Hidradenitis Suppurativa Treatment Guidelines. Alikhan et al. 2019</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda adalimumab en la dosis aprobada para HS para mejorar la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida en pacientes con HS de moderada a grave. • Infliximab se recomienda para la enfermedad moderada a grave; sin embargo, se necesitan estudios de rango de dosis para determinar la dosis óptima para el manejo. • Anakinra, 100 mg diarios, puede ser eficaz para HS; sin embargo, se necesitan estudios de rango de dosis para determinar la dosis óptima para el manejo. • Ustekinumab, 45 a 90 mg administrados cada 12 semanas, puede ser efectivo para HS; sin embargo, se necesitan estudios de dosificación controlados con placebo para determinar la dosis óptima para el manejo. • La evidencia disponible limitada no es compatible con etanercept para el manejo de HS 	<p>MODERADA</p>
<p><i>Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. Zouboulis et al. 2019</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab debe considerarse el medicamento biológico de primera opción en pacientes con HS moderada o grave cuando no respondan a los tratamientos convencionales. Nivel de Evidencia 2, grado de recomendación B. • Infliximab ha mostrado también ser efectivo y deberá considerarse un medicamento biológico de segunda línea para HS moderada o grave. Nivel de Evidencia 2, grado de recomendación B. • Anakinra (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B) también ha demostrado ser eficaz y debe considerarse como un biológico de tercera línea para HS moderada / grave • Ustekinumab (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C) es un tratamiento potencialmente efectivo para HS moderada / grave. 	<p>BAJA</p>

En resumen, las recomendaciones de las GPC son las siguientes:

- Se recomienda aladimumab como medicamento biológico de primera línea en pacientes con HS moderada o grave cuando no responden al tratamiento antibiótico sistémico. Las guías consideran que esta recomendación está basada en evidencia de buena/ moderada calidad aportada por varios ECAs. El tratamiento debe suspenderse si no hay mejoría a los 12 semanas (grado alto de recomendación).
- Infliximab es considerado como posible medicamento de segunda línea en pacientes con HS moderada/grave que no respondan a aladimumab. Esta recomendación está basada en una evidencia más limitada (grado de recomendación moderado).
- La evidencia de los medicamentos anakinra y ustekinumab aunque prometedora no es suficiente para su recomendación.
- No hay evidencia que recomiende el uso de etanercept en el manejo de la HS

Resultados de la Evidencia Científica

Todas las revisiones sistemáticas incluidas establecen sus conclusiones a partir de la evidencia científica aportada prácticamente por los mismos ensayos clínicos aleatorizados. Así, toda la evidencia científica del adalimumab procede de 4 estudios:

- Miller *et al.*, 2011
- Kimball *et al.* 2012
- Kimball *et al.* 2016 (PIONEER I y PIONEER II)

Por el contrario, la evidencia sobre los demás medicamentos biológicos es escasa procediendo en todos los casos de un único estudio, lo cual no permite la obtención de conclusiones fiables sobre su eficacia. Los estudios sobre estos medicamentos son:

- **Infliximab:**
 - Grant 2010
- **Anakinra:**
 - Tzanetakou 2016
- **Etanercept:**
 - Adams 2010
- **Ustekinumab:**
 - Blok 2016

Tabla 9. Evidencia de las revisiones sistemáticas e HTA incluidas en este informe		
Revisión sistemática	Resultados/Conclusiones de los autores	Calidad Amstar II
<p>Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Systematic Review. Ingram <i>et al.</i> 2015</p> <p>Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. Ingram <i>et al.</i> 2016.</p> <p>Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. Ingram <i>et al.</i> 2017</p> <p>Búsqueda hasta febrero 2017</p>	<p>Eficacia:</p> <p>2015: Existen muchas lagunas de conocimiento en la evidencia de ECA para HS. Existe evidencia de calidad moderada para adalimumab, que mejora la puntuación DLQI (Índice de calidad de vida en dermatología) cuando se administra semanalmente 40 mg, el doble de la dosis estándar de psoriasis. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% incluye un tamaño del efecto de solo 1,5 puntos DLQI, que puede no ser clínicamente relevante, y el perfil de seguridad de la dosificación semanal no se ha establecido completamente. El infliximab también mejora la calidad de vida, según pruebas de calidad moderada.</p> <p>Se necesitan más ECA en la mayoría de las áreas de atención de HS, particularmente los tratamientos orales y el tipo y el momento de los procedimientos quirúrgicos. Los resultados deben validarse, idealmente, incluyendo una mínima diferencia clínicamente importante para HS</p> <p>Actualización 2017: <u>Existe evidencia de alta calidad del beneficio del adalimumab administrado semanalmente</u>, mientras que la dosificación de cada dos semanas es ineficaz, con reducciones en las puntuaciones del Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) en comparación con el placebo de 2.8 puntos (IC del 95%, -3.7 a -2.0 puntos) y 1.6 puntos (IC 95%, -3.9 a 0.6 puntos), respectivamente.</p> <p><u>La evidencia de calidad moderada sugiere que infliximab es beneficioso.</u></p>	<p>ALTA</p>

	<p>La evidencia de ECA para otras intervenciones fue de menor calidad o ausente, lo que limitó las conclusiones adicionales.</p> <p>Seguridad: Actualización 2017: No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de graves eventos adversos graves (riesgo relativo [RR], 2,00; IC 95%, 0,38-10,44) o infecciones (RR, 0,94; IC 95%, 0,55-1,62) entre los grupos de adalimumab en dosis semanal y de placebo.</p>	
<p>Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Tcherro <i>et al.</i> 2019</p>	<p>Eficacia: Existen numerosos tratamientos médicos para la hidradenitis supurativa, tales como antibióticos, retinoides, antiandrógenos, agentes inmunosupresores y antiinflamatorios y radioterapia para lesiones tempranas. <u>El adalimumab, un anticuerpo anti-factor de necrosis tumoral, fue superior al placebo en la reducción del puntaje y el dolor de Sartorius, cuando se administró semanalmente (no cada dos semanas).</u> Las terapias combinadas (como antibióticos y oxigenoterapia hiperbárica) se han probado y han mostrado resultados prometedores que aún no se han confirmado. <u>Sobre la base de la calidad de la evidencia, los tratamientos más recomendados para la hidradenitis supurativa incluyen adalimumab y terapia con láser.</u> La cirugía (ya sea por escisión simple o escisión local completa seguida de injerto de piel) es la primera opción para la enfermedad intratable que se presenta en etapas tardías. La evidencia sobre la mayoría de estos tratamientos es deficiente y se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales para establecer las terapias más eficientes para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.</p> <p>Seguridad: El meta-análisis mostró que adalimumab era altamente tolerable. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre adalimumab semanalmente (RR = 0,9, IC95% [0,37, 2,18], <i>P</i> = 0,81) y cada dos semanas (RR = 2,29, IC 95% [0,61, 8,69] <i>P</i> = 0,22) frente a placebo. La incidencia de infección fue similar en ambos regímenes en comparación con el placebo; semanalmente (RR = 0,84, IC 95% [0,67, 1,06], <i>P</i> = 0,14) y cada dos semanas (RR = 1,17, IC 95% [0,80, 1,71], <i>P</i> = 0,41).</p>	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p>
<p>Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. Saunte & Jemec, 2017</p>	<p>Eficacia: El tratamiento farmacológico generalmente comienza con antibióticos sistémicos, aunque este enfoque se basa en la experiencia clínica y no a través de ensayos clínicos aleatorios. El adalimumab es el primer medicamento aprobado específicamente por la US FDA para el tratamiento de HS, pero otros productos biológicos son útiles.</p> <p>El grado de recomendación GRADE de la revisión para los tratamientos biológicos ha sido:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Adalimumab: RECOMENDACIÓN NIVEL GRADO A (ALTO)</u> ○ Infiximab puede usarse como una terapia alternativa anti-TNF: RECOMENDACIÓN NIVEL GRADO B (MODERADO). ○ En caso de fracaso del tratamiento, tratamiento de tercera línea dirigido a IL-1 (anakinra; GRADO B, MODERADO), p40 (ustekinumab, GRADO C, BAJO), se pueden probar. <p>Seguridad: Los eventos adversos fueron comparables con otras indicaciones para adalimumab, y las tasas de eventos adversos graves no fueron estadísticamente significativas.</p>	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p>

<p>Medical management of hidradenitis suppurativa. Orenstein & Micheletti, 2017</p>	<p>Eficacia: Si bien los últimos años han visto avances significativos en la terapia de HS, particularmente entre los agentes biológicos, la heterogeneidad de las medidas de resultado y la escasez de ensayos clínicos de alta calidad limitan el manejo de HS basado en evidencia. Se necesitan con urgencia más estudios con medidas de resultado consensuadas, seguimiento a largo plazo y controles apropiados, así como estudios comparativos de efectividad comparativa para guiar el manejo de esta enfermedad común y debilitante.</p> <p>En sus resultados mencionan que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El adalimumab es el único medicamento aprobado específicamente por la US FDA para el tratamiento de HS. Los ECAs PIONEER I y II demostraron que el adalimumab en dosis semanales lograba una reducción $\geq 50\%$ de los abscesos y nódulos inflamatorios sin aumento de abscesos y fistulas drenantes. • En pacientes que no responden adecuadamente a adalimumab a veces el infliximab aporta beneficio clínico. • Etanercept no ha mostrado beneficio clínico. • Ustekinumab y Anakira son tratamientos prometedores pero la evidencia científica es escasa y de calidad insuficiente. <p>Seguridad: La tasa de efectos adversos fue similar entre los grupos de adalimumab y de placebo.</p>	<p>CRÍTICAMENTE BAJA</p>
---	--	---------------------------------

En resumen:

- Todas las revisiones han recogido la evidencia sobre el manejo y tratamiento de la HS, siendo el tratamiento con medicamentos biológicos un apartado de las mismas. Independientemente de la calidad metodológica de las revisiones todas ellas han incluido los mismos estudios.
- El único medicamento con evidencia procedente de varios ensayos clínicos aleatorizados (PIONEER I y II) es el adalimumab, único autorizado para esta indicación hasta la fecha por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA).
- Los estudios incluidos en las revisiones presentan datos de eficacia a corto plazo, no se conoce el beneficio del adalimumab a largo plazo.
- La evidencia sobre la seguridad del adalimumab se limita a la identificación de los efectos adversos detectados durante el periodo de los ensayos clínicos realizados, desconociéndose sus efectos adversos a largo plazo.
- La evidencia científica del infliximab en HS moderada/ grave procede de un único ECA, lo que limita la confianza en su beneficio clínico.
- El etanercept no ha mostrado eficacia clínica frente a placebo en HS moderada/grave.
- Los medicamentos anakinra y ustekinumab incluidos en las revisiones, no disponían de suficiente evidencia para la valoración de su beneficio en la práctica clínica.

Resultados de la Evidencia Científica reciente

El Estudio de Kanni *et al.*, 2018 sobre la eficacia del MABp1 un anticuerpo monoclonal específico para IL-1 α . El ensayo mostró que el tratamiento mejoraba la variable de resultado primaria HiSCR a las 12 semanas. Los resultados del estudio se detallan en la Tabla 10.

Aunque el estudio presentaba en general un bajo riesgo de sesgos son necesarios más estudios que incluyan un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados. La imprecisión de los resultados era importante. Como los propios autores han comentado el estudio abre una nueva línea de conocimiento en la gestión de HS. La inhibición de IL-1 α por MABp1 podría ser una estrategia alternativa muy prometedora para el tratamiento de pacientes con HS que no son elegibles o que no han respondido al tratamiento con adalimumab. La inhibición de la neovascularización y la modulación de la producción de IL-8 y hBD-2 son los mecanismos de acción sugeridos. Aunque MABp1 mostró un buen perfil de seguridad, este estudio incluye un tamaño de muestra muy pequeño y sus resultados podrían no ser representativos de lo que puede ocurrir en una población más grande o incluso en un estudio pequeño posterior. El artículo hace referencia a varios análisis de subgrupos, pero con un total de 20 pacientes y tal como los autores reconocen los resultados podrían no ser representativos, un análisis de subgrupos con todavía un número menor de pacientes no permitiría obtener conclusiones o datos de confianza.

Tabla 10. Resultados del estudio Kanni <i>et al.</i> , 2018	
Variable de estudio	Resultados
EFICACIA	
HiSCR +/12 semanas	Grupo MABp1: 60 % de los pacientes Grupo placebo: 10 % de los pacientes OR = 13,50 IC 95% 1,19-152,51, $p = 0,035$
HiSCR +/24 semanas	Grupo MABp1: 40 % de los pacientes Grupo placebo: 0 % de los pacientes OR = 13,50 IC 95% 1,19-152,51, $p = 0,035$
<i>Modified Sartorius Score</i> a las 24 semanas	No se observaron diferencias significativas entre los grupos de intervención y control ($p = 0,879$).
Actividad de la enfermedad a las 24 semanas	No se observaron diferencias significativas en estas variables de medida de gravedad de la enfermedad entre los grupos de intervención y control ($p = 0,640$).
Tiempo medio hasta una nueva exacerbación	Grupo MABp1: 11 semanas Grupo placebo: 7 semanas log-rank = 1,98; $p = 0,159$
Cambios en la vascularización y profundidad total de la lesión.	La ecografía mostró una disminución de la neovascularización y la profundidad de la piel de la lesión en el grupo MABp1.
Mejoría apreciada por los pacientes (Reducción en la EVA)	Grupo MABp1: 70% pacientes Grupo placebo: 30 % pacientes $p = 0,091$

SEGURIDAD	
Nº total de exacerbaciones	Grupo MABp1: 19 Grupo placebo: 24 $p = 0,353$
Exacerbaciones con hospitalización	Grupo MABp1: 2 Grupo placebo: 2 $p = 1,0$
HiSCR: <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> EVA: Escala Visual analógica	

En resumen:

- el estudio encuentra que el MABp1 mejoraba la respuesta al tratamiento medida como HiSCR (reducción del 50% del recuento total de lesiones inflamatorias antes del inicio del tratamiento y la ausencia de nuevos abscesos o fistulas); pero no encuentra diferencias significativas entre el grupo de MABp1 y el placebo en las variables de estudio de respuesta al tratamiento (*Modified Sartorius Score* y *Actividad de la enfermedad*).
- En cuanto a la seguridad a corto plazo (24 semanas) no se observaron diferencias significativas en el número total de exacerbaciones ni en la hospitalización entre MABp1 y placebo.

Discusión

Este informe rápido sobre la evidencia de calidad disponible de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la HS moderada a grave ha puesto de manifiesto la escasez de estudios que demuestren su eficacia, lo que podía explicarse por el reciente interés en estos medicamentos para la HS ya que la mayoría de ellos han sido publicados en los últimos 5 años. De hecho, fue en 2015 cuando la EMA y la FDA autorizaron el primer medicamento biológico y único hasta la fecha (Adalimumab) para la HS moderada/grave. La evidencia en la que se basó la autorización procedía de tres ECAs (Kimball 2012 y Kimball 2016 [PIONEER I y II]) en los que se mostró el beneficio del medicamento en dosis de 40 mg semanales a las 12 semanas de seguimiento usando como medida de respuesta a tratamiento el HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*).

Una de las grandes limitaciones que se encuentra a la hora de valorar la calidad de la evidencia y poder hacer una buena comparación entre tratamientos es el hecho de que existen muchas escalas de puntuación para la gravedad de la enfermedad; en la actualidad, ninguna de ellas incorpora de manera integral todas las dimensiones y presentaciones de HS. Es importante destacar que ningún sistema de puntuación tiene en cuenta la duración de la enfermedad o la etiología subyacente de la enfermedad. Por ejemplo, no se tiene en cuenta si un paciente tiene un defecto genético subyacente o una presentación más hormonal. Este amplio número de escalas de puntuación en uso, suponen por lo tanto un desafío a la hora de estudiar la eficacia de las terapias biológicas en HS y pone de manifiesto la necesidad de desarrollar una escala de puntuación que esté bien validada y que sea adoptada de forma generalizada. Esta gran variedad de sistemas de puntuación utilizados en los ensayos clínicos para HS impiden comparar resultados entre ensayos clínicos y realizar metanálisis para obtener estimaciones globales (Flood, Porter & Kimbell, 2019). Una revisión sistemática sobre la validez de los instrumentos utilizados como medidas de resultado en ECAs de tratamiento de la HS ha mostrado una heterogeneidad sustancial entre todos ellos, lo que refuerza la necesidad de un proceso de consenso. El noventa por ciento de los instrumentos que se han utilizado en ECA de HS carecen de evidencia de validación y la mayoría de la evidencia disponible es de calidad metodológica relativamente baja. Se requieren más estudios de validación para garantizar que los instrumentos de medición de resultados de HS están diseñados para evaluar la "verdad", la "discriminación" y la "factibilidad".- (Ingram, Hadjieconomou & Piguet, 2016). De hecho, esta revisión sistemática concluye que la medida HiSCR, utilizada en los ensayos clínicos en los que se basaron las agencias para la autorización del adalimumab, está respaldada por datos de validación de buena calidad, pero consideran que existen lagunas, incluida la evaluación de la consistencia interna, la fiabilidad entre evaluadores y la diferencia mínima clínicamente importante, además, su validez cayó por debajo del rango aceptable para algunas comparaciones. Por lo que, los autores consideran que actualmente, no se puede recomendar por completo ningún instrumento.

A pesar de las limitaciones en las herramientas usadas en los estudios para la eficacia de los medicamentos biológicos, todas las GPC y revisiones sistemáticas coinciden en la eficacia del adalimumab en el tratamiento de la HS moderada/grave cuando el paciente no responda adecuadamente al tratamiento sistémico estándar. Sin embargo, los estudios han mostrado eficacia a corto plazo, a las 12 semanas, pero esta eficacia no está garantizada a más largo plazo, el NICE en su *Guidance* indica que el comité consideró el estudio de extensión abierto de adalimumab y le preocupó que solo tuviera datos hasta 72 semanas, dado que adalimumab puede usarse durante muchos años, y que los datos completos solo estaban disponibles para el 26% de los pacientes inscritos. El comité concluyó que el adalimumab proporcionaba beneficios

significativos en comparación con el placebo, pero que estos no se habían demostrado a largo plazo.

En cuanto a la seguridad del tratamiento con medicamentos biológicos, señalar que los datos sobre efectos adversos proceden de los ensayos de eficacia y por consiguiente son datos de seguridad a corto plazo. Sin embargo es importante señalar que la Hidrosadenitis supurativa es una enfermedad crónica, por lo que son necesarios estudios en los que se analicen los resultados clínicos de seguridad a largo plazo de adalimumab en el tratamiento de estos pacientes.

Referencias

- Agency for Care Effectiveness (ACE) Guidance. Ministry of Health, Singapore (2019). Adalimumab for treating active moderate to severe hidradenitis suppurativa. <https://www.acehta.gov.sg/our-guidance/adalimumab-for-treating-active-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa.html>.
- Adams, D.R., Yankura, J.A., Fogelberg, A.C., Anderson, B.E. (2010). Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Archives of Dermatology*, 146, 501-504. doi: 10.1001/archdermatol.2010.72.
- Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., ... Poulin Y. (2019). North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: A Publication From the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, Intralesional, and Systemic Medical Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81, 91-101. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.068.
- Blok, J.L., Li, K., Brodmerkel, C., Horvatovich, P., Jonkman, M.F., Horvath, B. (2016). Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *The British Journal of Dermatology*, 174, 839-846. doi: 10.1111/bjd.14338.
- CADTH Canadian drug expert committee final recommendation. (2016). ADALIMUMAB (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf
- CADTH Common Drug Review. (2016). Clinical Review Report: Adalimumab (Humira). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0455_HumiraHS_CL_Report.pdf.
- Ciapponi, A. (2018). AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia-Actualización de la práctica Ambulatoria*, 21, 4-13. <https://www.fundacionmf.org.ar/files/144768e1fa07479c03b55626a08b7ec5.pdf>
- AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. Consultado «día, mes, año», de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guia-salud.es>
- Flood, K.S., Porter, M.L., Kimbell, A.B. (2019). Biologic Treatment for Hidradenitis Suppurativa. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20, 625–638. doi.org/10.1007/s40257-019-00439-5.
- Frew, J.W., Jiang, C.S., Singh, N., Grand, D., Navrazhina, K., Vaughan, R., Krueger, J.G. (2020). Malignancy and infection risk during adalimumab therapy in hidradenitis suppurativa. *Clinical and Experimental Dermatology*. doi: 10.1111/ced.14264. *Online ahead of print*.
- Grant, A., Gonzalez, T., Montgomery, M.O. Cardenas, V., Kerdel, F.A. (2010). Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62, 205-217. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.050.
- Gottlieb, A., Menter, A., Armstrong, A., Ocampo, C., Gu, Y., Teixeira, H.D. (2016). Adalimumab treatment in women with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2, randomized, double-blind study. *Journal of Drugs in Dermatology*, 15, 1192-1196.

- Ingram, J.R. (2017). Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. *JAMA Dermatology*, 153, 458-459. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0432.
- Ingram, J.R., Collier, F., Brown, D., Burton, J., Chin, M.F., ... Mohd Mustapa, M.F. (2019). British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018*. *The British Journal of Dermatology*, 180, 1009-1017. DOI 10.1111/bjd.17537.
- Ingram, J.R., Hadjieconomou, S., Piguët, V. (2016). Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *The British Journal of Dermatology*, 175, 263-272. doi.org/10.1111/bjd.14475.
- Ingram, J.R., Woo, P.N., Chua, S.L., Ormerod, A.D., Desai, N., Kai, A.C., ... Piguët, V. (2015). Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10*. Art. No.: CD010081. DOI:10.1002/14651858.CD010081.pub2.
- Ingram, J.R., Woo, P.N., Chua, S.L., Ormerod, A.D., Desai, N., Kai, A.C., ... Piguët, V. (2016). Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Cochrane Systematic Review Incorporating GRADE Assessment of Evidence Quality. *The British Journal of Dermatology*, 174, 970-978. doi: 10.1111/bjd.14418.
- Kanni, T., Argyropoulou, M., Spyridopoulos, T., Pistili, A., Stecher, M., Dinarello, C.A., ... Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2018). MABp1 Targeting IL-1 α for Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Not Eligible for Adalimumab: A Randomized Study. *Journal of Investigative Dermatology*, 138, 795-801. DOI:10.1016/j.jid.2017.10.030.
- Kimball, A.B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowietz, U., Gelfand, J.M., Gniadecki, R. ... Jemec, G.B.E. (2012). Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 157, 846-855. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004.
- Kimball, A.B., Okun, M.M., Williams, D.A., Gottlieb, A.B., Papp, K.A., Zouboulis, C.C., ... Jemec, G.B.E. (2016). Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine*, 375, 422-434. doi: 10.1056/NEJMoa1504370.
- Martorell, A., García, F.J., Jiménez-Gallo, D., Pascual, J.C., Pereyra-Rodríguez, J., ... Villarrasa, E. (2015). Actualización en hidradenitis suppurativa(ii): aspectos terapéuticos. *Actas Dermo-Sifiligráficas*, 106, 716-724. doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.005.
- Miller, I., Lynggaard, C.D., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D.N., Jemec, G.B. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. (2011). *The British Journal of Dermatology*, 165, 391-398. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. Technology appraisal guidance [TA392] Published date: 22 June 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637>.
- Orenstein, L.A. & Micheletti, R.G. (2017). Medical management of hidradenitis suppurativa. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 36, 62-66. doi: 10.12788/j.sder.2017.021.
- Saunte, D.M.L. & Jemec, G.B.E. (2017). Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 318, 2019-2032. doi: 10.1001/jama.2017.16691.

- Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... Henry, D.A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *British Medical Journal*, 358, j4008. doi.org/10.1136/bmj.j4008.
- Tappenden, P., Carroll, C., Stevens, J.W., Rawdin, A., Grimm, S., Clowes, M., ... Ghazavi, M. (2017). Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*, 35, 805-815. doi: 10.1007/s40273-017-0488-2.
- Tchero, H., Herlin, C., Bekara, F., Fluieraru, S., Teot, L. (2019). Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 85, 248-257. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_69_18.
- Tzanetakou, V., Kanni, T., Giatrakou, S., Katoulis, A., Papadavid, E., Netea, M.G., ... Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2016). Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 152, 52-59. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3903.
- Zouboulis, C.C., Bechara, F.G., Dickinson-Blok, J.L., Gulliver, W., Horváth, B., Hughes, R., ... Jemec, G.B.E. (2019). Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33, 19-31. doi: 10.1111/jdv.15233

Anexos

Anexo 1

Estrategia en Medline (OVID) para documentos de síntesis

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to May 28, 2020>

Search Strategy:

-
- 1 exp Hidradenitis Suppurativa/
 - 2 (hidradeniti* adj3 suppurativ?).ti,ab.
 - 3 (inversa? adj3 acne).ti,ab.
 - 4 (velpeau* or verneuil*).ti,ab.
 - 5 1 or 2 or 3 or 4
 - 6 Biological Therapy/ or Biological Products/tu [Therapeutic Use]
 - 7 ((biologic* or targeted) adj (treatment or therap* or medicine* or drug* or agent* or product*)).tw.
 - 8 Receptors, Tumor Necrosis Factor/tu [Therapeutic Use]
 - 9 tumor necrosis factor inhibitors/ or tumor necrosis factor alpha/
 - 10 anti tumor necrosis factor alpha.tw.
 - 11 (anti-TNF or anti TNF).tw.
 - 12 (TNF inhibitor\$ or TNFi).tw.
 - 13 ((tumor or tumour) adj necrosis factor adj (block\$ or inhibitor\$)).tw.
 - 14 anti-tumour necrosis factor\$.tw.
 - 15 (Tumor Necrosis Factor-alpha adj3 inhibition).tw.
 - 16 (tnf adj3 inhibition).tw.
 - 17 Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/
 - 18 (mab ca2 or monoclonal antibod\$ ca2).tw. and (dt or tu).fs.
 - 19 Infliximab/
 - 20 infliximab.tw.
 - 21 remicade.tw.
 - 22 Interferons/
 - 23 interferon.tw.
 - 24 Adalimumab/
 - 25 adalimumab.tw.
 - 26 humira.tw.
 - 27 Etanercept/
 - 28 etanercept.tw.
 - 29 enbrel.tw.
 - 30 Ustekinumab/
 - 31 (Ustekinumab or cnto 1275 or cnto-1275 or fu77b4u5z0 or stelara).ti,ab.
 - 32 Interleukin-23/
 - 33 (il-23 or interleukin 23 or interleukin-23).ti,ab.
 - 34 Interleukin-12/
 - 35 (interleukin 12 or IL 12).ti,ab.
 - 36 (anti-IL 12 or anti-IL 23).ti,ab.
 - 37 Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/
 - 38 (anakinra or kineret or interleukin 1 or IL 1ra or Il a).ti,ab.
 - 39 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
 - 40 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
 - 41 5 and 39
 - 41 ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
 - 42 40 not 41
 - 43 meta-analysis.pt. or meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab. or ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative

adj3 (review* or overview*) or (pool* adj3 analy*).ti,ab. or (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab. or (handsearch* or hand search*).ti,ab. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (meta-analysis or systematic review).tw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

44 42 and 43

45 limit 44 to last 5 years

46 exp guideline/ or Health Planning Guidelines/ or consensus/ or exp consensus development conference/ or exp Guidelines as Topic/

47 (guideline or practice-guideline or Consensus-DevelopmentConference).pt. (33957)

48 (rand method or rand near method or modified delphi or (guideline? or consensus)).ti.

49 46 or 47 or 48

50 42 and 49

51 limit 50 to last 5 years

Estrategia en Embase para documentos de síntesis

1 'suppurative hidradenitis'/exp

2 (hidradeniti* NEAR/3 suppurativ?):ti,ab

3 (inversa NEAR/3 acne):ti,ab

4 velpeau*:ti,ab OR verneuil*:ti,ab

5 1 or 2 or 3 or 4

6 'Biological Therapy'/ de

7 6 AND 'drug therapy'/lnk

8 ((biologic* OR targeted) NEAR/1 (treatment OR therap* OR medicine* OR drug* OR agent* OR product*)):ti,ab

9 'tumor necrosis factor receptor 1'/ de

10 9 AND 'drug therapy'/lnk

11 'tumor necrosis factor antibody'/de OR 'tumor necrosis factor antibody'/exp

12 11 AND 'drug therapy'/lnk

13 'anti tumor necrosis factor alpha':ti,ab

14 'anti-tnf':ti,ab OR 'anti tnf':ti,ab

15 'tnf inhibitor*':ti,ab OR 'tnfi':ti,ab

16 ((tumor OR tumour) NEAR/1 'necrosis factor' NEAR/1 (block* OR inhibitor*)):ti,ab

17 'anti-tumour necrosis factor*':ti,ab

18 ('tumor necrosis factor-alpha' NEAR/3 inhibition):ti,ab

19 (tnf NEAR/3 inhibition):ti,ab

20 'monoclonal antibody'/de

21 'mab ca2':ti,ab OR 'monoclonal antibod* ca2':ti,ab

22 'infliximab'/exp OR infliximab:ti,ab OR remicade:ti,ab

23 'interferon'/exp OR interferon:ti,ab

24 'adalimumab'/exp OR adalimumab:ti,ab OR humira:ti,ab

25 'etanercept'/exp OR etanercept:ti,ab OR enbrel:ti,ab

26 'ustekinumab'/exp OR ustekinumab:ti,ab OR 'cnto 1275':ti,ab OR 'cnto-1275':ti,ab OR fu77b4u5z0:ti,ab OR stelara:ti,ab

27 'interleukin 23'/exp OR 'il-23':ti,ab OR 'interleukin 23':ti,ab OR 'interleukin-23':ti,ab

28 'interleukin 12'/exp OR 'interleukin 12':ti,ab OR 'il 12':ti,ab

29 'anti-il 12':ti,ab OR 'anti-il 23':ti,ab

30 'interleukin 1 receptor blocking agent'/de

31 anakinra:ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'interleukin 1':ti,ab OR 'il 1ra':ti,ab OR 'il a':ti,ab

32 7 OR 8 OR 10 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31

33 5 AND 32

- 34 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp
- 35 33 NOT 34
- 36 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'biomedical technology assessment'/exp OR (meta AND analysis:ti,ab,kw) OR ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*):ti,ab,kw) OR ((data NEAR/1 synthes*):ti,ab,kw) OR ((data NEAR/1 extraction*):ti,ab,kw) OR ((data NEAR/1 abstract*):ti,ab,kw) OR handsearch*:ti,ab,kw OR ((hand NEAR/1 search*):ti,ab,kw) OR ((mantel NEAR/1 haenszel):ti,ab,kw) OR peto:ti,ab,kw OR ((der NEAR/1 simonian):ti,ab,kw) OR dersimonian:ti,ab,kw OR ((fixed NEAR/1 effect*):ti,ab,kw) OR ((latin NEAR/1 square*):ti,ab,kw) OR ((met* NEAR/1 analy*):ti,ab,kw) OR metanaly*:ti,ab,kw OR ((technology NEAR/1 assessment*):ti,ab,kw) OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR ((technology NEAR/1 overview*):ti,ab,kw) OR ((technology NEAR/1 appraisal*):ti,ab,kw) OR ((meta NEAR/1 regression*):ti,ab,kw) OR metaregression*:ti,ab,kw OR ((biomedical technology' NEAR/1 assessment*):ti,ab,kw) OR (('bio-medical technology' NEAR/1 assessment*):ti,ab,kw) OR medline:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR medlars:ti,ab OR embase:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR ((health NEAR/2 'technology assessment'):ti,ab) OR ((evidence NEAR/1 report):ti,ab) OR ((comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw) OR 'outcomes research':ti,ab,kw OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw OR (((indirect OR 'indirect treatment' OR 'mixed-treatment') NEAR/1 comparison*):ti,ab,kw)
- 37 35 AND 36
- 38 37 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2015-2020]/py
- 39 rand*:ab,ti AND near:ab,ti AND method*:ab,ti OR (modified:ab,ti AND near:ab,ti AND delphi:ab,ti) OR guideline\$:ab,ti OR consensus:ab,ti
- 40 'practice guideline'/exp OR 'health care planning'/exp OR 'medical decision making'/exp
- 41 39 OR 40
- 42 35 AND 41
- 43 42 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2015-2020]/py.

Estrategia en Cochrane para documentos de síntesis

- 1 [mh "Hidradenitis Suppurativa"]
- 2 (hidradeniti* NEAR/3 suppurativ?):ti,ab
- 3 (inversa? NEAR/3 acne):ti,ab
- 4 (velpeau* or verneuil*):ti,ab
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 [mh "Biological Therapy"] or [mh "Biological Products"/tu]
- 7 ((biologic* or targeted) NEAR/1 (treatment or therap* or medicine* or drug* or agent* or product*)):ti,ab
- 8 [mh "Receptors, Tumor Necrosis Factor"/tu]
- 9 [mh "Tumor Necrosis Factor Inhibitors"] or [mh "tumor necrosis factor alpha"]
- 10 'anti tumor necrosis factor alpha':ti,ab
- 11 'anti-tnf' or 'anti tnf':ti,ab
- 12 ('TNF inhibitor*' or TNFi):ti,ab
- 13 ((tumor or tumour) NEAR/1 necrosis factor NEAR/1 (block* or inhibitor*)):ti,ab
- 14 'anti-tumour necrosis factor*':ti,ab
- 15 ('tumor necrosis factor-alpha' near/3 inhibition):ti,ab
- 16 (tnf near/3 inhibition):ti,ab
- 17 [mh "Antibodies, Monoclonal"] or [mh "Antibodies, Monoclonal, Humanized"]
- 18 'mab ca2' or 'monoclonal antibod* ca2':ti,ab
- 19 [mh Infiximab]
- 20 (infiximab or remicade):ti,ab
- 21 [mh Interferons]
- 22 interferon:ti,ab
- 23 [mh Adalimumab]

-
- 24 (Adalimumab or humira):ti,ab
25 [mh Etanercept]7
26 (Etanercept OR enbrel):ti,ab
27 [mh Ustekinumab]
28 (Ustekinumab or 'cnto 1275' or 'cnto-1275' or fu77b4u5z0 or stelara):ti,ab
29 [mh Interleukin-23]
30 (il-23 or 'interleukin 23' or interleukin-23):ti,ab
31 [mh "Interleukin-12"]
32 ('interleukin 12' or 'IL 12'):ti,ab
33 ('anti-IL 12' or 'anti-IL 23'):ti,ab
34 [mh "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"]
35 ('anakinra or kineret or interleukin 1' or 'IL 1ra' or 'Il a'):ti,ab
36 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37 5 AND 36 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and May 2020, in Cochrane Reviews

Estrategia en Medline (OVID) para ECAs

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to June 05, 2020>

Search Strategy:

-
- 1 exp Hidradenitis Suppurativa/
 - 2 (hidradeniti* adj3 suppurativ?).ti,ab.
 - 3 (inversa? adj3 acne).ti,ab.
 - 4 (velpeau* or verneuil*).ti,ab.
 - 5 1 or 2 or 3 or 4
 - 6 Biological Therapy/ or Biological Products/tu [Therapeutic Use]
 - 7 ((biologicals or biologics or (biological or biologic or targeted)) adj (treatment or therap* or medicine* or drug* or agent* or product*)).ti,ab.
 - 8 Receptors, Tumor Necrosis Factor/tu [Therapeutic Use]
 - 9 tumor necrosis factor/ or tumor necrosis factor alpha/ or Tumor Necrosis Factors/ag [Agonists]
 - 10 anti tumor necrosis factor alpha.tw.
 - 11 (anti-TNF or anti TNF).tw.
 - 12 (TNF inhibitor\$ or TNFi).tw.
 - 13 ((tumor or tumour) adj necrosis factor adj (block\$ or inhibitor\$)).tw.
 - 14 anti-tumour necrosis factor\$.tw.
 - 15 (Tumor Necrosis Factor-alpha adj3 inhibition).tw.
 - 16 (tnf adj3 inhibition).tw.
 - 17 Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/
 - 18 (mab ca2 or monoclonal antibod\$ ca2).tw. and (dt or tu).fs.
 - 19 Infliximab/
 - 20 infliximab.tw.
 - 21 remicade.tw.
 - 22 Interferons/
 - 23 interferon.tw.
 - 24 Adalimumab/
 - 25 adalimumab.tw.
 - 26 humira.tw.
 - 27 Etanercept/
 - 28 etanercept.tw.
 - 29 enbrel.tw.
 - 30 Ustekinumab/
 - 31 (Ustekinumab or cnto 1275 or cnto-1275 or fu77b4u5z0 or stelara).ti,ab.
 - 32 Interleukin-23/
 - 33 (il-23 or interleukin 23 or interleukin-23).ti,ab.
 - 34 Interleukin-12/ (13054)
 - 35 (interleukin 12 or IL 12).ti,ab.
 - 36 (anti-IL 12 or anti-IL 23).ti,ab.
 - 37 Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/
 - 38 (anakinra or kineret or interleukin 1 or IL 1ra or Il a).ti,ab.
 - 39 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
 - 40 5 and 39 (488)
 - 41 ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
 - 42 40 not 41
 - 43 randomized controlled trial/ or randomized controlled trial.tw.
 - 44 42 and 43
 - 45 limit 44 to last 5 years

Estrategia en Embase para ECAs

- 1 'suppurative hidradenitis'/exp
- 2 (hidradeniti* NEAR/3 suppurativ?):ti,ab
- 3 (inversa NEAR/3 acne):ti,ab
- 4 velpeau*:ti,ab OR verneuil*:ti,ab
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 'Biological Therapy'/ de
- 7 6 AND 'drug therapy'/lnk
- 8 ((biologic* OR targeted) NEAR/1 (treatment OR therap* OR medicine* OR drug* OR agent* OR product*)):ti,ab
- 9 'tumor necrosis factor receptor 1'/ de
- 10 9 AND 'drug therapy'/lnk
- 11 'tumor necrosis factor antibody'/de OR 'tumor necrosis factor antibody'/exp
- 12 11 AND 'drug therapy'/lnk
- 13 'anti tumor necrosis factor alpha':ti,ab
- 14 'anti-tnf':ti,ab OR 'anti tnf':ti,ab
- 15 'tnf inhibitor*':ti,ab OR 'tnfi':ti,ab
- 16 ((tumor OR tumour) NEAR/1 'necrosis factor' NEAR/1 (block* OR inhibitor*)):ti,ab
- 17 'anti-tumour necrosis factor*':ti,ab
- 18 ('tumor necrosis factor-alpha' NEAR/3 inhibition):ti,ab
- 19 (tnf NEAR/3 inhibition):ti,ab
- 20 'monoclonal antibody'/de
- 21 'mab ca2':ti,ab OR 'monoclonal antibod* ca2':ti,ab
- 22 'infliximab'/exp OR infliximab:ti,ab OR remicade:ti,ab
- 23 'interferon'/exp OR interferon:ti,ab
- 24 'adalimumab'/exp OR adalimumab:ti,ab OR humira:ti,ab
- 25 'etanercept'/exp OR etanercept:ti,ab OR enbrel:ti,ab
- 26 'ustekinumab'/exp OR ustekinumab:ti,ab OR 'cnto 1275':ti,ab OR 'cnto-1275':ti,ab OR fu77b4u5z0:ti,ab OR stelara:ti,ab
- 27 'interleukin 23'/exp OR 'il-23':ti,ab OR 'interleukin 23':ti,ab OR 'interleukin-23':ti,ab
- 28 'interleukin 12'/exp OR 'interleukin 12':ti,ab OR 'il 12':ti,ab
- 29 'anti-il 12':ti,ab OR 'anti-il 23':ti,ab
- 30 'interleukin 1 receptor blocking agent'/de
- 31 anakinra:ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'interleukin 1':ti,ab OR 'il 1ra':ti,ab OR 'il a':ti,ab
- 32 7 OR 8 OR 10 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31
- 33 5 AND 32
- 34 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp
- 35 33 NOT 34
- 36 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial':ti,ab

Estrategia en Cochrane para ECAs

- 1 [mh "Hidradenitis Suppurativa"]
- 2 (hidradeniti* NEAR/3 suppurativ?):ti,ab
- 3 (inversa? NEAR/3 acne):ti,ab
- 4 (velpeau* or verneuil*):ti,ab
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 [mh "Biological Therapy"] or [mh "Biological Products"/tu]
- 7 ((biologic* or targeted) NEAR/1 (treatment or therap* or medicine* or drug* or agent* or product*)):ti,ab
- 8 [mh "Receptors, Tumor Necrosis Factor"/tu]
- 9 [mh "Tumor Necrosis Factor Inhibitors"] or [mh "tumor necrosis factor alpha"]
- 10 'anti tumor necrosis factor alpha':ti,ab
- 11 'anti-tnf' or 'anti tnf':ti,ab
- 12 ('TNF inhibitor*' or TNFi):ti,ab
- 13 ((tumor or tumour) NEAR/1 necrosis factor NEAR/1 (block* or inhibitor*)):ti,ab

14 'anti-tumour necrosis factor*':ti,ab
15 ('tumor necrosis factor-alpha' near/3 inhibition):ti,ab
16 (tnf near/3 inhibition):ti,ab
17 [mh "Antibodies, Monoclonal"] or [mh "Antibodies, Monoclonal, Humanized"]
18 'mab ca2' or 'monoclonal antibod* ca2':ti,ab
19 [mh Infliximab]
20 (infliximab or remicade):ti,ab
21 [mh Interferons]
22 interferon:ti,ab
23 [mh Adalimumab]
24 (Adalimumab or humira):ti,ab
25 [mh Etanercept]749
26 (Etanercept OR enbrel):ti,ab
27 [mh Ustekinumab]
28 (Ustekinumab or 'cnto 1275' or 'cnto-1275' or fu77b4u5z0 or stelara):ti,ab
29 [mh Interleukin-23]
30 (il-23 or 'interleukin 23' or interleukin-23):ti,ab
31 [mh "Interleukin-12"]
32 ('interleukin 12' or 'IL 12'):ti,ab
33 ('anti-IL 12' or 'anti-IL 23'):ti,ab
34 [mh "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"]3
35 ('anakinra or kineret or interleukin 1' or 'IL 1ra' or 'Il a'):ti,ab
36 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or
22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37 5 AND 36
38 [mh "randomized controlled trial"] OR "randomized controlled trial":ti,ab
39 37 AND 38 with Publication Year from 2015 to 2020, in Trials

Anexo 2

Herramienta AGREE II para la calidad metodológica de GPC

DOMINIO 1: Alcance y objetivo						
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

DOMINIO 2: Participación de los implicados						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

DOMINIO 3: Rigor en la elaboración						
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.						

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

DOMINIO 4: Claridad de presentación						
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

DOMINIO 5: Aplicabilidad						
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

DOMINIO 6: Independencia editorial						
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA						
1. Puntúe la calidad global de la guía.						
1 La más baja posible	2	3	4	5	6	7 La más alta posi- ble
Comentarios:						
2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?						
Sí		Sí, con modificaciones			No	
Notas: se ha sombreado en gris la puntuación que corresponde a cada ítem						

AMSTAR-2: herramienta de evaluación de revisiones sistemáticas

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Si	Opcional	
<input type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de tiempo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Intervención		
<input type="checkbox"/> Comparación		
<input type="checkbox"/> Resultado (outcome)		

2. ¿Hay una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?		
Si parcial Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Si Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	
<input type="checkbox"/> Pregunta de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis/ plan de síntesis, si aplicara, y	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión / exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para un Si en este apartado, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA),	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para un Si parcial TODO lo siguiente:	Si También debería tener TODO lo siguiente:	
<input type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos clínicos	
<input type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de los estudios por duplicado?		
Para un Si en este apartado, UNA de las siguientes opciones		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente de la selección de los estudios elegibles y consensuaron que estudios incluir, o	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para un Si en este apartado, UNA de las siguientes opciones		
<input type="checkbox"/>	Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o	<input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/>	Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por uno solo	<input type="checkbox"/> No

7. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Para un Si parcial TODO lo siguiente:	Si También debería tener TODO lo siguiente:	
<input type="checkbox"/> Se proporciona la lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para un Si parcial TODO lo siguiente:	Si También describe TODO lo siguiente:	
<input type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito de estudio	
<input type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal de seguimiento	
<input type="checkbox"/> Resultado (outcome)	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuera pertinente)	
<input type="checkbox"/> Diseños de investigación		

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS		
Si parcial Debe haber valorado:	Si: También debe haber valorado	
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS DE INTERVENCIÓN (EINA)		
Si parcial Debe haber valorado:	Si: También debe haber valorado	
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	

10. ¿Los autores de la revisión explicitan las fuentes de financiación de los estudios incluidos?		
Para un Si en este apartado		
<input type="checkbox"/>	Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	
Para Si	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	
<input type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad	
ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS DE INTERVENCIÓN (EINA)	
Para Si	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	
<input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto ajustadas por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos de las estimaciones cuando no hubieran estado disponibles las estimaciones ajustadas, y	
<input type="checkbox"/> presentaron las estimaciones por separado de los ECA y EINA cuando ambos se incluyeron en la revisión.	

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	
Para un Si	
<input type="checkbox"/> Solo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones globales del efecto	

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	
Para un Si	
<input type="checkbox"/> Solo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.	

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
Para un Si	
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	
Para un Si	
<input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input type="checkbox"/> Si
	<input type="checkbox"/> No

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	
Para un Si	
<input type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de interés, o	<input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de interés.	<input type="checkbox"/> No

Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Documentos de síntesis excluidos tras lectura a texto completo	
Referencia	Motivos de exclusión
Robert, E., Bodin, F., Paul, C., Konstantinou, M-P., Gall, Y., Grolleau, J-L., ..., Chaput, B. (2017). Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. <i>Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique</i> , 62, 274-294. doi: 10.1016/j.anplas.2017.03.012	Revisión desactualizada. La búsqueda bibliográfica fue hasta diciembre de 2015. No incluye los ECAs (PIONEER I y II) por los que se autorizó el adalimumab para la Hidrosadenitis suppurativa.
Lim, S.Y.D., Oon, H.H. (2019). Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. <i>Biologics: Targets and Therapy</i> , 13, 53-78. doi: 10.2147/BTT.S199862.eCollection 2019	Revisión de la literatura no sistemática, no cumple los criterios PRISMA. No cumple ni uno de los ítems críticos del AMSTAR 2
Falola, R.A., DeFAzio, M.V., Anghel, E.L., Mitnick, C.D.B., Attinger, C.E., Evans, K.K. (2016). What Heals Hidradenitis Suppurativa: Surgery, Immunosuppression, or Both? <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> , 138, 219S-229S. doi: 10.1097/PRS.0000000000002671.	Revisión de la literatura no sistemática. Centrada en tratamiento quirúrgico y desactualizada en la literatura sobre medicamentos biológicos.
Megna, M., Belotti, V., Chimenti, S., Chiricozzi, A., Naldi, L., Virgili, A., ..., Monfrecola, G. (2015). Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF-alpha agents. <i>Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia</i> , 150, 731-739.	Revisión desactualizada. La búsqueda bibliográfica fue hasta diciembre de 2015. No incluye los ECAs por los que se autorizó el adalimumab para la Hidrosadenitis suppurativa.
Zouboulis, C.C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R.E., Ioannides, D., Juhász, I., ... Jemec, G.B. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 29, 619-644. doi: 10.1111/jdv.12966.	Guía de recomendaciones desactualizada. La búsqueda bibliográfica fue hasta diciembre de 2015. No incluye los ECAs por los que se autorizó el adalimumab para la Hidrosadenitis suppurativa. No aportaba una metodología explícita de las recomendaciones
Gulliver, W., Zouboulis, C.C., Prens, E., Jemec, G.B.E., Tzellos, T. (2016). Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. <i>Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders</i> . 17, 343-351. doi: 10.1007/s11154-016-9328-5.	Guía de recomendaciones desactualizada. La búsqueda bibliográfica fue hasta diciembre de 2015. No incluye los ECAs por los que se autorizó el adalimumab para la Hidrosadenitis suppurativa.

ECAs excluidos tras lectura a texto completo	
Referencia	Motivos de exclusión
Kimball, A.B., Tzellos, T., Calimlim, B.M., Texeira, H.D., Geng, Z., Okun, M. (2018). Achieving Hidradenitis Suppurativa Response Score is Associated with Significant Improvement in Clinical and Patient-reported Outcomes: Post Hoc Analysis of Pooled Data From PIONEER I and II. <i>Acta Dermato Venereologica</i> , 98, 932-937. doi: 10.2340/00015555-3012.	Análisis <i>post-hoc</i> de los datos de los ECAs PIONEER I y II, estudios ya incluidos en las revisiones. Analiza los datos de los dos ECAs pero agregándolos por lo que no garantiza la aleatorización
Nader, A., Beck, D., Noertersheuser, P., Williams, D., Mostafa, N. (2017). Population Pharmacokinetics and Immunogenicity of Adalimumab in Adult Patients with Moderate-to- Severe Hidradenitis Suppurativa. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56, 1091-1102. doi: 10.1007/s40262-016-0502-4.	Variable de resultado inadecuada (no medidas de mejora clínica). Análisis <i>post-hoc</i> agregando pacientes de diferentes estudios

<p>Ryan, C., Sobell, J.M., Leonardi, C.L., Lynde, C.W., Karunaratne, M., Valdecantos, W.C., Hendrickson, .BA. (2018). Safety of Adalimumab Dosed Every Week and Every Other Week: Focus on Patients with Hidradenitis Suppurativa or Psoriasis. <i>American Journal of Clinical Dermatology</i>, 19, 437-447. doi: 10.1007/s40257-017-0341-6.</p>	<p>Análisis <i>post-hoc</i> con pacientes agregados procedentes de varios estudios</p>
<p>Scheinfeld, N., Sudaram, M., Texeira, H., Gu, Y., Okun, M. (2016). Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. <i>Dermatology Online Journal</i>, 22, 13030</p>	<p>Análisis <i>post-hoc</i> del estudio de Kimball <i>et al.</i>, 2012</p>
<p>Zouboulis, C.C., Okun, M.M., Prens, E.P., Gniadecki, R., Foley, P.A., Lynde, C., ... Jemec, G.B.E.(2019). 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. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>, 80, 60-69. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.040.</p>	<p>OLE (open-label-extension) de PIONEER I y II No es un ECA</p>
<p>Bechara, F., Horvath, B., Jemec, G, Podda, M., Prens, E, Zouboulis, C., ... Rodriguez-Capriles, C. (2018). Adalimumab in conjunction with surgery in patients with moderate to severe Hidradenitis Suppurativa: study design and baseline results from a phase 4, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Experimental dermatology</i>, 27, 14. doi.org/10.1111/exd.13538</p>	<p>Protocolo de un ECA</p>
<p>Jemec, G., Sundaram, M., Pinsky, B., Shu, L., Okun, M., Bao, Y. (2015). Adalimumab improves treatment satisfaction with medication (TS-M) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) in a 12-week randomized controlled trial (PIONEER II). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>, 72, AB39.</p>	<p>Comunicación a un Congreso (poster)</p>
<p>Giamarellos-Bourboulis, E.J., Sobell, J., Ryan, C., Wolkenstein, P.J., Geng, Z., Mulder, G.D. (2017). Infection-free Clinical Response Among Patients With Hidradenitis Suppurativa Who Were Treated With Adalimumab: Results from Two Phase 3 Studies. <i>Wounds</i>, 29, E98-E102.</p>	<p>Análisis <i>post-hoc</i> de los datos de los ECAs PIONEER I y II, estudios ya incluidos en las revisiones.</p>