



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn: posibles paralelismos con la hidradenitis supurativa

Y. González Lama^a e I. Marín-Jiménez^b

^aUnidad EII, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^bUnidad EII, Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Hidradenitis
suppurativa;
Fármacos biológicos;
Anti-TNF;
Inflamación;
Multidisciplinar

KEYWORDS

Crohn disease;
Hidradenitis
suppurativa;
Biological agents;
Anti-TNF;
Inflammation;
Multidisciplinary

Resumen La controversia actualmente existente en el ámbito de la dermatología en cuanto al tratamiento de las enfermedades inflamatorias y, específicamente, en cuanto a la hidradenitis suppurativa, tiene notables semejanzas con la que ha existido hace pocos años en la enfermedad inflamatoria intestinal y ha conducido a una nueva forma de contemplar esta enfermedad y, sobre todo, su tratamiento tras la aparición de los fármacos biológicos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Therapeutic approach to Crohn disease: possible parallels with hidradenitis suppurativa

Abstract The current controversy in the setting of dermatology surrounding the treatment of inflammatory diseases, and specifically hidradenitis suppurativa, bears strong similarities with the debate concerning inflammatory bowel disease (IBD) that took place several years ago. That debate led to new perspectives on this disease and, in particular, its treatment after the development of biological agents.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: ygonzalezlama@telefonica.net (Y. González Lama);
drnachomarin@hotmail.com (I. Marín-Jiménez).

Espectro de gravedad de la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) afecta el intestino con un espectro de gravedad que abarca desde formas más leves, con aftas y edema, hasta formas más graves, con ulceraciones profundas y afectación de segmentos extensos del intestino, con el consiguiente daño estructural de la pared intestinal, que pone de manifiesto una característica fundamental de la EC que, a diferencia de la colitis ulcerosa, que afecta tan solo a la mucosa, tiene un carácter transmural y afecta a la totalidad de la pared.

Esta naturaleza transmural explica muchas de las características de la evolución clínica de la enfermedad y su posible gravedad, puesto que hace que el trastorno pueda llegar a perforar la pared intestinal y de ello se derivan múltiples secuelas, como perforación, con peritonitis y abscesos si se conatamina la cavidad libre abdominal o, si la perforación se produce en una zona de contacto con otros órganos, con fístulas al intestino, la vejiga urinaria, la vagina o la piel. En este último caso da lugar a la forma específica de EC perianal.

Otra complicación importante, derivada de la inflamación transmural, es la que se produce como consecuencia de la cicatrización a la que da lugar la inflamación. La cicatriz intestinal puede provocar una estenosis del intestino, que puede condicionar un componente obstructivo, con dolor y vómitos, que persistirá aun cuando se resuelva la inflamación.

El bucle del abordaje clásico de la enfermedad de Crohn

El planteamiento clásico del tratamiento de la enfermedad ha sido durante muchos años algo parecido a un bucle. Se consideraba que la enfermedad evolucionaba en brotes. Cuando había un brote se trataba al paciente con corticoides, a veces a dosis altas, hasta controlarlo. Tras sufrir varios brotes, el paciente presentaba alguna de las complicaciones que se han mencionado antes y era preciso un tratamiento quirúrgico de ese problema concreto. Y luego se volvía a la evolución en brotes sucesivos, hasta que una nueva complicación requería una nueva intervención quirúrgica, y así sucesivamente.

Los estudios realizados en los últimos años han permitido interpretar mejor la enfermedad y predecir su curso, y ello ha llevado a que, en la actualidad, el control de la EC se aborde desde 2 perspectivas diferentes y complementarias: por un lado es preciso controlar la actividad inflamatoria, que evoluciona en picos y que puede tratarse con corticoides, pero, por otro lado, se ha demostrado que cada nuevo pico inflamatorio comporta un aumento del daño intestinal, y este daño da lugar a las complicaciones de estenosis, fístulas, abscesos y resecciones quirúrgicas (fig. 1). Sin embargo es necesario apreciar que, cuando se observan estas complicaciones, la inflamación puede haber remitido, y que, si bien las complicaciones son consecuencia de la inflamación, su tratamiento constituye un problema aparte¹.

Evolución y enfoque actual del tratamiento

Estos avances en el conocimiento de la enfermedad han hecho cambiar también el abordaje del tratamiento. Inicial-

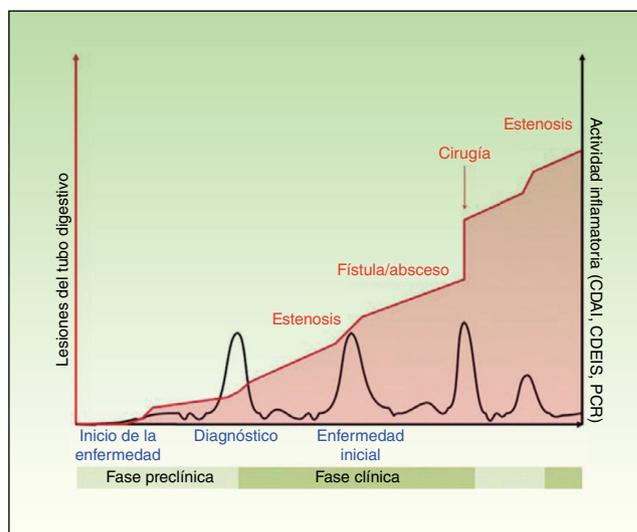


Figura 1 Evolución de la inflamación y las lesiones del tubo digestivo a lo largo del tiempo en la enfermedad de Crohn. Evolución natural sin tratamiento. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; PCR: proteína C reactiva. Tomada de referencia 1, con permiso.

mente, el planteamiento inicial consistió en tratar los síntomas y las complicaciones a medida que iban apareciendo. Más tarde, a la vista de que esas complicaciones derivaban de la inflamación, un paso clave fue pasar a intentar prevenir esos síntomas y complicaciones, intentando reducir la cantidad de corticoides utilizados. El objetivo era alcanzar una remisión clínica mantenida, con el máximo ahorro de corticoides. En la actualidad, el enfoque ha avanzado un paso más, y se pretende alcanzar la remisión profunda. Ello implica conseguir una remisión clínica y biológica. Además de que no haya síntomas y de que el paciente no requiera corticoides, se pretende alcanzar una situación en la que los resultados analíticos sean normales, la endoscopia muestre una curación de la mucosa, el paciente tenga una buena calidad de vida, con menor necesidad de intervenciones quirúrgicas, ingresos e incapacidad laboral, y en el caso de los pacientes pediátricos, que tengan un crecimiento y desarrollo normales. Esto constituye un cambio de paradigma, en el que el abordaje de la EC ha pasado de basarse en la detección de los problemas causados por la enfermedad para intentar resolverlos a adoptar medidas previas destinadas a controlar efectivamente la actividad inflamatoria de la enfermedad y, por tanto, prevenir la aparición de esos problemas.

Podemos dividir la historia natural de la enfermedad en 3 fases²: a) fase preclínica, en la que, por la influencia de factores genéticos, ambientales y de la microbiota, se produce una inflamación subclínica, con una respuesta inmunitaria y lesiones histológicas; b) fase de enfermedad temprana, con aparición de síntomas, en la que puede detectarse una evidencia clínica, biológica, endoscópica o radiológica de actividad inflamatoria de la enfermedad, y c) fase de enfermedad tardía, en la que ya hay un daño intestinal y secuelas que pueden incluir la estenosis, las fístulas, las perforaciones o incluso el cáncer. Se tratará, pues, de no esperar a esta tercera fase para tratar las secuelas, sino de instaurar el tratamiento en la fase de enfermedad temprana, mediante

fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad, para conseguir una remisión profunda y evitar que esas secuelas lleguen a aparecer.

Misión del clínico ante el paciente con enfermedad de Crohn

La actuación del clínico debe ir destinada a detectar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y tratarla de inmediato, aun cuando no haya síntomas. Para ello pueden utilizarse diversos tipos de indicadores de esa actividad:

- Índices clínicos basados en la medición de los síntomas. Estos parámetros son subjetivos y su interpretación plantea a veces dificultades, ya que, al tratarse de una enfermedad crónica, es frecuente que los pacientes acaben acostumbrándose a los síntomas de su enfermedad, aceptándolo como algo normal.
- Biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR) —que no siempre es útil en los casos no muy graves—, y también los marcadores de actividad determinados en heces, como la calprotectina fecal.
- Endoscopia, una técnica invasiva que, por tanto, debe aplicarse tan solo en casos justificados.
- Técnicas de imagen que, sin embargo, no están suficientemente estandarizadas. En el caso de la ecografía, la utilidad para evaluar la actividad de la enfermedad se ve limitada por el hecho de que su interpretación depende en gran medida del operador. Por lo que respecta a la tomografía computarizada, el uso repetido se ve limitado por la radiación que comporta esta exploración. Esto ha hecho que, en la actualidad, la enterorresonancia sea la prueba radiológica más importante para valorar el daño intestinal.

Con estos métodos se trata de confirmar la actividad, localizarla, cuantificarla y, en su caso, evaluar las complicaciones. La finalidad es realizar un tratamiento, un seguimiento, una evaluación del pronóstico y una valoración de la respuesta obtenida.

Es importante destacar que la ausencia de síntomas no equivale a la ausencia de inflamación. De hecho, el paciente puede encontrarse asintomático u oligosintomático cuando en realidad persiste una significativa actividad inflamatoria de su enfermedad. Existe evidencia científica sólida sobre la poca utilidad de la ausencia de síntomas para identificar a los pacientes que se encuentran efectivamente en remisión profunda; de hecho, la remisión clínica se considera un mal marcador de la actividad endoscópica y no se contempla como único objetivo terapéutico. Esto es lo que determina la necesidad de una monitorización estrecha para ser precoces en el tratamiento. El control de la inflamación evitará que llegue a producirse daño intestinal y otras complicaciones¹.

Evidencia clínica

Hay múltiples estudios que avalan el uso precoz de los tratamientos, y cada vez hay más datos que indican que existe una ventana terapéutica o de oportunidad limitada para obtener un máximo beneficio del tratamiento. Durante esta

ventana temporal existe una inflamación que puede abordarse con medicación antiinflamatoria. Esta medicación perderá su utilidad si ya se han instaurado las lesiones fibróticas o han aparecido perforaciones. Esto hace que en los períodos más precoces de la enfermedad el potencial terapéutico sea mayor que en períodos más tardíos (fig. 2)³.

Así, por ejemplo, en un estudio realizado en Cardiff⁴ en una cohorte retrospectiva (1986-2003) de 341 pacientes, se establecieron 3 grupos de diagnóstico sucesivos en el tiempo: A (1986-1991), B (1992-1997) y C (1998-2003). Se observó que cada vez transcurría menos tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con tiopurinas, al tiempo que cada vez era menor la probabilidad de ser operado. La experiencia del Hospital Puerta de Hierro de Madrid⁵, recientemente publicada, indica también que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la administración de tiopurinas y fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) se asocia al riesgo de que sea necesaria una intervención de cirugía mayor abdominal, con un aumento del riesgo del 1% por cada mes que transcurre desde el diagnóstico, lo que lleva a pensar que la ventana de oportunidad comienza realmente en el momento del diagnóstico (fig. 3).

Lugar de la cirugía en el tratamiento actual

Además de todo lo comentado previamente, la cirugía continúa teniendo un papel clave en el manejo del paciente con EC. Los documentos de consenso establecen claramente la necesidad de un enfoque multidisciplinario⁶. Uno de los criterios más ampliamente aceptados es la necesidad de contar con cirujanos dedicados específicamente a ese ámbito con los que analizar de forma individualizada cada caso.

El lugar de la cirugía está, obviamente, en la enfermedad evolucionada y es preciso identificar claramente la situación en la que se encuentra el paciente. Aunque los síntomas clínicos puedan ser similares, el tratamiento será distinto según se deban a una estenosis inflamatoria, a una estenosis fibrótica o a estenosis múltiples.

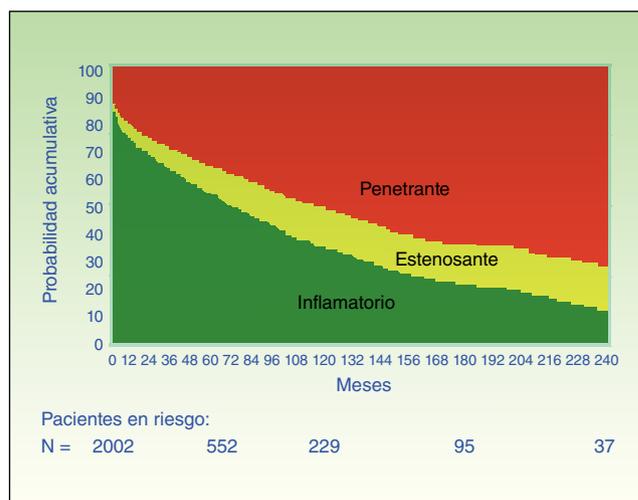


Figura 2 Ventana de oportunidad para el tratamiento en la historia natural de la enfermedad de Crohn. Tomada de referencia 3, con permiso.

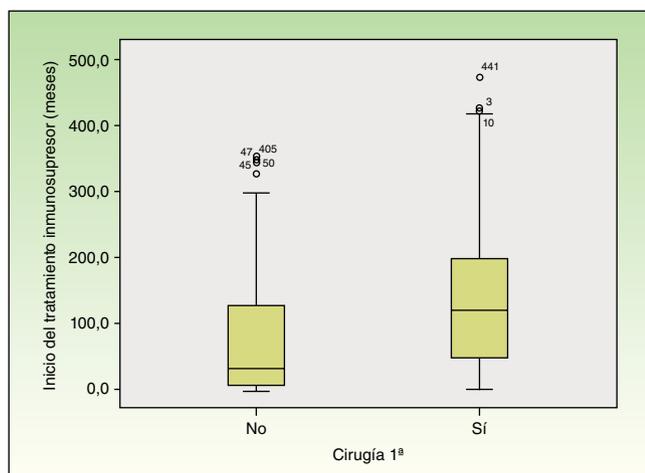


Figura 3 Relación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento inmunosupresor y el riesgo de que sea necesaria una intervención quirúrgica. Tomada de referencia 5, con permiso.

Paralelismos entre la enfermedad de Crohn perianal y la hidradenitis supurativa

La EC y la hidradenitis supurativa (HS) son, a veces, muy parecidas fenotípicamente y pueden llegar a confundirse cuando afectan la región perianal.

De la misma manera que ha ocurrido en la EC (un cuadro inflamatorio crónico que puede cursar con brotes causantes de síntomas y en el que se ha introducido el tratamiento con fármacos biológicos), en el campo de la dermatología existen también trastornos de inflamación crónica que parecen estar siguiendo una evolución terapéutica similar. El primer trastorno en el que se ha aplicado este enfoque ha sido la psoriasis. En este trastorno se siguió anteriormente un planteamiento parecido al abordaje que se adoptó inicialmente en la EC, aplicando el tratamiento ante la presencia de lesiones hasta resolverlas y reinstaurándolo si reaparecían. En la actualidad se están utilizando fármacos biológicos con la finalidad de prevenir la actividad de la enfermedad. La psoriasis tiene la ventaja de que, en general, las lesiones no llegan a dejar secuelas. Este mismo enfoque terapéutico se está introduciendo ahora en otra enfermedad que puede tener consecuencias más graves por sus manifestaciones sintomáticas, la HS. Esta, por sus características, tiene un mayor paralelismo con lo que sucede en la EC fistulizante.

En comparación con la psoriasis, la HS tiene mayor carga inflamatoria y es más difícil de controlar, causa dolor y una supuración que es maloliente y mancha la ropa. Es una enfermedad invalidante, que puede dejar cicatrices permanentes y comporta una mayor afectación de la calidad de vida. Además, si hay un mal control y una enfermedad mantenida a largo plazo (igual que ocurre en el caso de las fístulas de la EC) puede degenerar en un cáncer. También, de manera similar a lo que sucede en la EC, requiere un abordaje y tratamiento multidisciplinar, en el que pueden usarse los tratamientos previos de antibióticos y cirugía, así como los de introducción más reciente, como el adalimumab.

Aunque la EC y la HS tienen, pues, claras similitudes, no son idénticas, y la mejor forma de emplear los fármacos

como corticoides, inmunosupresores o anti-TNF deberá individualizarse para cada trastorno. No obstante, la evolución que está siguiendo el tratamiento de la HS en la actualidad es muy parecida a lo que ha ocurrido en los últimos 15 años en la de la EC, por lo que tiene interés describirla en detalle.

Pilares del tratamiento

Hay 3 elementos que son clave en el manejo del paciente con EC:

- Abordaje multidisciplinar, con la participación del médico, el cirujano colorrectal y el radiólogo.
- Diagnóstico preciso mediante la combinación de varias técnicas diagnósticas.
- Drenaje quirúrgico de la infección (asociado a antibioterapia) como primer paso previo al inicio del tratamiento inmunosupresor o biológico. Aunque en general, en la EC luminal se toman medidas encaminadas a evitar llevar al paciente a una situación en la que sea necesaria la cirugía resectiva, en la enfermedad perianal, la cirugía de saneamiento es crucial para que el resto de tratamientos alcancen la eficacia esperada.

Objetivos del tratamiento

El objetivo a corto plazo debe centrarse en el drenaje de los abscesos y la reducción de los síntomas. Sin embargo, puesto que la EC es una enfermedad, suele iniciarse en un individuo joven y persiste durante toda la vida del paciente, los objetivos a largo plazo adquieren una importancia primordial. Entre estos objetivos se encuentra evitar el manchado por las fístulas, mejorar la calidad de vida y favorecer la cicatrización de las fístulas. No obstante, el objetivo más importante es preservar la continencia y evitar la proctectomía con estoma, siempre que sea posible, aunque es preciso aceptar que a veces resulta imprescindible recurrir a ello. Los datos existentes respecto a las opiniones de los propios pacientes indican que el tratamiento quirúrgico mejor valorado suele ser el menos agresivo a este respecto⁷.

Planteamiento del tratamiento

El planteamiento del tratamiento dependerá de la localización y características de la fístula. Por consiguiente, en primer lugar es preciso obtener un diagnóstico lo más certero posible de la complejidad de la afectación y del daño estructural asociado.

La exploración física continúa siendo fundamental y la ecografía es útil para complementarla, pero no la sustituye. Hay que diferenciar 3 situaciones en función de la presencia de fluctuación o estenosis⁷:

- **Fluctuación.** Su presencia puede reflejar la existencia de un absceso. Si hay fluctuación debe obtenerse una resonancia magnética (RM), tras la cual se llevará a cabo una primera exploración bajo anestesia, con incisión y drenaje, dejando setones según sea necesario, para evitar un cierre en falso. El control posterior se hace con RM o ecografía endoanal junto con un examen endoscópico. Y en caso necesario se optará por una segunda exploración bajo anestesia.
- **Estenosis rectal.** La existencia de una estenosis asociada a las fístulas comporta una situación muy problemática,

puesto que la dificultad de evaluación hará que las heces afecten negativamente, por presión, la evolución de las fistulas. Será precisa una endoscopia para evaluar la situación, y el tratamiento se basa en la dilatación (que puede ser digital por el cirujano, con balones o con otros dispositivos) y ello irá seguido de una exploración bajo anestesia, dejando setones en caso necesario.

- *Ausencia de fluctuación y estenosis.* En este caso se realizará la RM o la ecografía, así como la endoscopia, seguida de la exploración bajo anestesia, como en los casos anteriores.

Uso del tratamiento con fármacos biológicos antifactor de necrosis tumoral

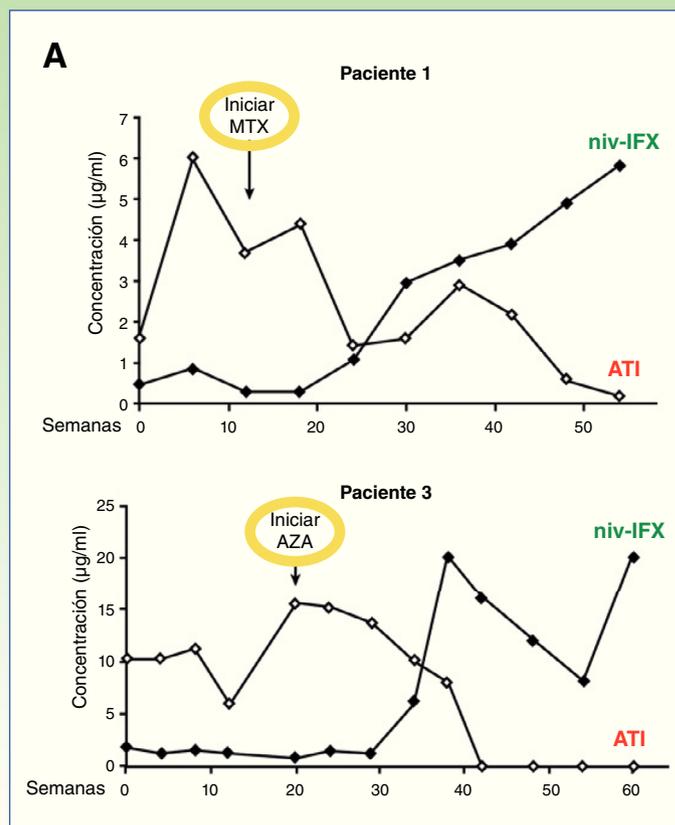
En los algoritmos y recomendaciones del grupo IOIBD (International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease)⁷ y de la European Society of Coloproctology, los fármacos biológicos ocupan un lugar crítico en el manejo de los pacientes con enfermedad perianal, pero siempre después de haber realizado un desbridamiento quirúrgico adecuado previo. Una vez resuelto el absceso con cirugía y antibióticos y dilatada la estenosis, si la hubiera, será necesario determinar si existe una proctitis.

Si hay proctitis es preciso tratar la inflamación rectal; para ello se propone el uso de fármacos biológicos como infliximab o adalimumab como medicación de primera línea, con o sin la adición de inmunosupresores y/o de antibióticos. El uso o no de un tratamiento combinado dependerá de las características individuales de cada paciente. Así, ante un varón de 20 años con enfermedad perianal grave, el uso del tratamiento combinado puede aumentar el riesgo de linfoma respecto a la monoterapia.

En el caso de que no haya proctitis será preciso determinar las características de las lesiones. Si son simples y superficiales, la simple puesta a plano puede bastar. Si se trata de lesiones complejas habrá que utilizar un tratamiento combinado, con opciones de uso de antibióticos más inmunosupresores, o de fármacos biológicos combinados o no con antibióticos y/o inmunosupresores. Los anti-TNF son una medicación de primera línea, también en este caso, y constituyen la punta de lanza del tratamiento de la EC perianal.

Los algoritmos de tratamiento de la HS⁸ muestran aspectos similares y, de cara a los futuros avances terapéuticos, puede ser útil examinar cómo ha evolucionado el uso de fármacos biológicos en la EC en los últimos años, con vistas a su forma de aplicación en la hidradenitis.

¿Y en pacientes con enfermedad de Crohn en monoterapia con IFX y fallo/intolerancia previa a AZA, puede plantearse añadir AZA/MTXTO para recuperar una pérdida de respuesta a antiTNF?



- 5 pacientes
- 3 EC y 2 CU
- IFX en monoterapia con pérdida de respuesta
- Efecto de añadir AZA o MTXTO sobre respuesta y niveles de IFX y ATIs

Figura 4 Recuperación de la eficacia de infliximab al añadir un tratamiento inmunosupresor que provoca un aumento de los valores del fármaco y una disminución de los valores de anticuerpos antifármaco. AZA: azatioprina; IFX: infliximab; MTX: metotrexato. Modificada de referencia 9, con permiso.

Conducta a seguir ante la pérdida de eficacia del tratamiento antifactor de necrosis tumoral

Ante la pérdida de eficacia de los fármacos biológicos será preciso valorar diversas cuestiones:

- Descartar el incumplimiento terapéutico. Su existencia se ha descrito en el uso de estos fármacos y puede ser la primera causa de la falta de resultado.
- Valorar la posible presencia de abscesos no drenados. De haberlos será preciso volver a la fase inicial del manejo terapéutico que se ha descrito en el apartado anterior. Una sepsis no drenada puede ser la causa del fallo terapéutico.
- Descartar la pérdida de eficacia del fármaco biológico a causa de la aparición de anticuerpos antifármaco. Para ello se determinarán los valores del fármaco y los de los anticuerpos antifármaco. Esto se usa de manera creciente en gastroenterología y en reumatología, y es probable que su empleo se incremente también en dermatología.

Una vez descartadas estas posibles causas, la conducta a seguir podrá ser: *a)* intensificar el tratamiento; *b)* añadir un inmunosupresor (fundamentalmente, azatioprina) si no se estaba utilizando, o *c)* ambas cosas.

En un ejemplo recientemente publicado de pacientes con EC tratados en monoterapia con infliximab y que habían presentado anteriormente un fallo terapéutico o intolerancia a la azatioprina, ante la pérdida de respuesta al anti-TNF se planteó un tratamiento de rescate con la adición de azatioprina o metotrexato. El efecto de esta adición fue un aumento de los valores de fármaco y una disminución de los de anticuerpos antifármaco, con una recuperación de la eficacia (fig. 4)⁹.

Conclusión

El examen de la evolución del enfoque terapéutico de la EC en los últimos 15 años muestra un cambio para pasar de un tratamiento dirigido por los síntomas a un tratamiento con otros objetivos basados en evidencias. Actualmente se plantea el control de la inflamación en una fase inicial de la enfermedad, antes de que se produzcan sus consecuencias, que causan los síntomas. En ello desempeñan un papel crucial los fármacos anti-TNF. Esta evolución del enfoque terapéutico en la EC es posible que se produzca también en el manejo de la HS, aunque serán necesarios tiempo y la realización de nuevos estudios para valorar este punto. Es posible que el análisis de lo sucedido en los últimos años en la EC sirva de ayuda de cara al desarrollo terapéutico actual en la HS.

Conflicto de intereses

Y.G.L. ha participado como *advisory board member*, ha recibido becas y apoyo en la investigación y ha participado en ensayos clínicos y conferencias remuneradas de las siguientes compañías farmacéuticas: AbbVie, MSD, Shire Pharmaceuticals, Ferring y Takeda.

I.M.J. ha participado como ponente, consultor, o ha recibido donaciones para investigación de: MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, Astrazeneca y Tillotts Pharma.

Bibliografía

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-22.
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel J-F, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut.* 2010;59:141-7.
3. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:244-50.
4. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut.* 2010;59:1200-6.
5. González-Lama Y, Suárez C, González-Partida I, Calvo M, Matalana V, De la Revilla J, et al. Timing of Thiopurine or Anti-TNF Initiation Is Associated with the Risk of Major Abdominal Surgery in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:55-60.
6. Calvet X, Panés J, Alfaro N, Hinojosa J, Sicilia B, Gallego M, et al. (2013) Delphi consensus statement: Quality indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. *J Crohns Colitis.* 2013;8:240-51.
7. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:1381-92.
8. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:716-24.
9. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:444-7.