

Inmunodermatología: horizonte y oportunidades

La inmunología es una ciencia joven dentro de las diferentes disciplinas de la medicina moderna. Nace finalizando el siglo XIX, con estudios basados en microbiología y el descubrimiento de la fagocitosis por Elias Metchnikoff. De allí surgen los primeros hallazgos de la inmunidad innata y se complementa con el descubrimiento de los anticuerpos neutralizantes por parte de Emil Behring y Paul Ehrlich. Luego de este descubrimiento, se empieza a hablar de inmunidad adquirida. Esta visión dicotómica dio lugar a cierta confusión y controversia y se necesitó algún tiempo hasta que se transformara en una perspectiva de complementariedad entre ambas vías, que consideraba a la inmunidad innata y adquirida como un par interactivo, un concepto entrelazado, parcialmente superpuesto y mutuamente beneficioso ⁽¹⁾.

Desde su nacimiento, la inmunología estuvo en el corazón de la biomedicina. Inicialmente en campos de investigación que buscaban prácticas preventivas frente a las enfermedades infecciosas, siendo la profilaxis contra la viruela el tema históricamente más reconocido, y posteriormente proporcionando información sobre los procesos biológicos básicos y su aplicación clínica ⁽²⁾. Su importancia siguió siendo reconocida en la actualidad con el Premio Nobel

de 2018 en homenaje al descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmunológica por Jim Allison y Tasuku Honjo ^(3,4).

Sin embargo, hasta la década de los 80 se consideraba una ciencia dedicada a la investigación, con pocos seguidores activos, cuestionada en su aplicación en el día a día de las decisiones en medicina. Con la aparición de la infección por VIH/SIDA se genera un interés creciente que se ve reflejado en un aumento considerable en el número de publicaciones tanto científicas como literarias, por la necesidad de pruebas diagnósticas certeras y rápidas ⁽⁵⁾. Desde entonces, el crecimiento y alcance de la inmunología se ha extendido a casi todas las especialidades médicas para proporcionar un entendimiento más profundo y, con este conocimiento de la enfermedad, claridad sobre el pronóstico y los mejores blancos terapéuticos.

La dermatología, una ciencia clínica por excelencia, basada en el conocimiento detallado de las lesiones elementales y su semiología, no es ajena a los desarrollos de la inmunología. La introducción de esta ciencia a la dermatología moderna ha implicado el cambio de pensamientos tradicionales y la ruptura

de múltiples paradigmas clínicos, que ha llevado a una mejor comprensión de la enfermedad y salud de la piel como un órgano complejo y en constante interrelación con los demás sistemas.

Entre los principales reportes que describen a la piel como un órgano inmunitario se encuentran los de Fichtelius, quien en el año 1970 propuso que esta puede considerarse un órgano linfóide de primer nivel, comparable al timo. Posteriormente, en 1978, Streilein acuñó el nombre de *tejido linfóide asociado a la piel* (SALT, por sus siglas en inglés) y describió que el queratinocito, las células de Langerhans, los linfocitos T, las células endoteliales y los nódulos linfáticos que drenan este órgano son un complejo celular de localización específica que puede inducir la inmunidad por antígenos procesados y transportados por las células dendríticas ⁽⁶⁾.

Durante las últimas tres décadas los avances en la comprensión de la inmunología de las enfermedades cutáneas han permitido diagnosticar y tratar los procesos patológicos subyacentes en lugar de simplemente abordar los síntomas visibles. Hemos sido testigo de los avances en el entendimiento de las enfermedades inmunomediadas

en dermatología, como psoriasis, hidradenitis supurativa, dermatitis atópica y urticaria. Este conocimiento de la inmunopatogénesis ha permitido encontrar terapia dirigidas a blancos moleculares específicos con buenos resultados clínicos y un buen margen de seguridad.

En el caso de la psoriasis, hemos pasado de entender la enfermedad como una simple hiperproliferación del queratinocito a comprenderla como una enfermedad donde el linfocito T desempeña un papel protagónico con su diferenciación y producción de citocinas. Hoy en día tenemos a la interleucina 23 (IL-23) como la citocina central en el proceso inflamatorio, la cual es activada por diversos estímulos, incluido el factor de necrosis tumoral (FNT), la citocina que en un principio se pensaba era la única involucrada en el proceso inflamatorio ⁽⁷⁾. La IL-23, que desempeña un papel de citocina reguladora, es esencial para mantener el linaje de las células T *helper 17* (Th17) de tipo patogénico o inflamatorio, así como para la activación de las células linfoides innatas tipo 3 y las células T gamma delta, las cuales, al estar activadas, producen citocinas efectoras incluidas IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 y FNT- α , que llevan a la activación de los queratinocitos que hiperproliferan y a su vez liberan las sustancias químicas y las señales de peligro como CCL20, CXCL y AMP, que atraen a las células inflamatorias al sitio de la lesión, que a su vez van a liberar citocinas inflamatorias efectoras, perpetuando el proceso de la inflamación ⁽⁸⁾.

Todo lo anterior ha permitido el desarrollo de medicamento como los anti-FNT, anti-IL-12-23, anti-

IL-17 y recientemente los anti-IL-23. Estas terapias han evolucionado en la medida que se ha logrado una comprensión de los conceptos inmunopatogénicos con la que se generan mejores resultados clínicos e impacto en la calidad de vida de los pacientes con las nuevas terapias.

En la dermatitis atópica se sabe que muchos pacientes, especialmente aquellos con formas moderadas a graves, tienen otras comorbilidades como asma, rinitis, alergias alimentarias, así como otras enfermedades crónicas ⁽⁹⁾. Hasta hace poco, las opciones terapéuticas eran limitadas y en muchos casos no iban más allá de las terapias tópicas o el tratamiento sistémico, que consiste en inmunosupresión con corticosteroides orales (a corto plazo) y ciclosporina por tiempo limitado y con riesgo de trastornos renales e hipertensión arterial, mientras que otras terapias como el metotrexato, la azatioprina y el mofetilmicofenolato también han sido utilizadas, pero como terapias sin indicación avalada por el INVIMA ⁽¹⁰⁾.

Desde el reconocimiento de la dermatitis atópica como una enfermedad heterogénea multifactorial basada en susceptibilidad genética, factores ambientales, alteración de la barrera cutánea, cambios en el microbioma y, por supuesto, desregulación inmunitaria, se ha llegado a una mayor comprensión de la enfermedad y a la identificación de nuevos blancos terapéuticos ⁽¹¹⁾.

Una línea cada vez más amplia de terapias sistémicas dirigidas está actualmente en desarrollo. Muchos de estos agentes se encuentran

en ensayos clínicos de fase 2 o 3, aunque actualmente en Colombia contamos con la aprobación de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad α del receptor de IL-4, que forma parte del complejo IL-4/IL-13, citocinas producidas por linfocitos de la familia Th2, que favorecen el proceso de inflamación crónica y la producción de prurito característico de la enfermedad ⁽¹²⁾.

Actualmente hay otras moléculas en desarrollo como el nemolizumab (antirreceptor α de IL-31), asociado a mejoría en el prurito y en las alteraciones del sueño, el tralokinumab y el lebrizumab (anti-IL-13) y los inhibidores selectivos de las vías JAK, como el inhibidor de JAK1/2, el baricitinib (ya aprobado en artritis reumatoide) o los inhibidores de JAK1 como el upadacitinib y el delgocitinib, aún no aprobados para Colombia ⁽¹³⁾.

La urticaria crónica espontánea (UCE) es otra enfermedad inmunomediada, que genera un impacto importante en la calidad de vida. Dentro de sus mecanismos fisiopatogénicos se ha descrito el papel que tienen los autoanticuerpos de tipo IgG e IgE dirigidos contra la inmunoglobulina E y sus receptores, la producción alterada de ciertas citocinas tanto de la familia Th1 como de la Th2 y las respuestas neurovasculares anormales.

En la actualidad contamos con los antihistamínicos como medicamentos de primera línea que disminuyen los síntomas impidiendo la unión de la histamina a sus receptores; no obstante, en cuanto a los medicamentos desarrollados de manera específica hacia un blanco terapéutico, solo tenemos el oma-

lizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la inmunoglobulina IgE, bloqueando su acción e impidiendo su unión con el receptor de alta afinidad (FcεRI) de la superficie del mastocito y del basófilo.

Hasta el momento, el omalizumab ha brindado una respuesta en pacientes refractarios; sin embargo, existe un porcentaje que no responde a este medicamento o lo hace en forma parcial, por lo que la investigación de nuevas vías inmunitarias es de vital importancia.

El uso fuera de indicación de dupilumab, mepolizumab y benralizumab ha demostrado que puede ser efectivo en UCE; estos medicamentos se encuentran actualmente en ensayos clínicos para esta indicación. Nuevos anticuerpos dirigidos contra IgE (ligelizumab y UB-221) también se encuentran en pruebas clínicas. Otros medicamentos prometedores que están actualmente en desarrollo para urticaria son un antagonista de CRTH2, un anticuerpo monoclonal contra Siglec-8 (AK002), los inhibidores de BTK y un inhibidor de Syk⁽¹⁴⁾.

Hasta ahora, los medicamentos disponibles y en estudio buscan controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, el objetivo final en este entendimiento profundo de la enfermedad sigue siendo el desarrollo de tratamientos que puedan prevenir, alterar el curso y finalmente curar a los pacientes.

El entendimiento de la inmunopatogénesis de las enfermedades ha permitido la aparición de un nuevo capítulo en la dermatología, en la que el conocimiento de las bases lleva a la toma de decisiones acertadas, donde se buscan cada vez mejores resultados para el paciente, impacto en la calidad de vida, buenos márgenes de seguridad, limitar la aparición de comorbilidades y las secuelas a largo plazo, todo esto para construir un sistema de salud más completo y sostenible.

REFERENCIAS

1. Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol.* 2008;9(7):705-12. <http://dx.doi.org/10.1038/nio708-705>
2. Kaufmann SHE. Immunology's Coming of Age. *Front Immunol.* 2019;10:684. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00684>
3. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901. Emil Adolf von Behring. Noble Prize. Disponible en: <https://bit.ly/2OnIEQX>
4. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. James P. Allison y Tasuku Honjo. Disponible en: <https://bit.ly/3bEXrzH>
5. Mazana JS. Veinticinco años de Historia de la Inmunología. *Llull.* 2003;26(55):175-205.
6. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. La función inmuno-

lógica de la piel. *Dermatol Rev Mex.* 2008;52(5):211-24.

7. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):13-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.09.002>
8. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(2):233-40. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20041257>
9. Sibbald C, Drucker AM. Patient burden of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35:303-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2017.02.004>
10. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888>
11. Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol.* 2017;35:349-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.006>
12. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck L, Blauvelt A, Cork M, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>

13. Blume-Peytavi U, Bagot m, Tennstedt d, Saint Aroman M, Stockfleth E, Zlotogorski A, et al. Dermatology today and tomorrow: from symptom control to targeted therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 1:3-36. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15335>
14. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):2-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.014>

COMO CITAR: VÉLEZ, L; LONDOÑO, Á. EDITORIAL. REV ASOC COLOMB DERMATOL. VOL 29(1): ENERO - MARZO, 2021, 6-9.

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.29176/2590843X.1581HT10.29176/2590843X.1581](https://doi.org/10.29176/2590843X.1581HT10.29176/2590843X.1581)

Lina Vélez-Posada
MÉDICA DERMATÓLOGA, PROGRAMA CLIPSO – CLÍNICA DE PSORIASIS Y ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

ORCID [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-5201-7248](https://orcid.org/0000-0002-5201-7248)

Ángela Londoño-García
DERMATÓLOGA. MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA. COORDINADORA, PROGRAMA DE DERMATOLOGÍA, UNIVERSIDAD CES. COORDINADORA CIENTÍFICA, PROGRAMA CLIPSO – CLÍNICA DE PSORIASIS Y ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

ORCID [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-2209-9972](https://orcid.org/0000-0003-2209-9972)