Editorial

Conociendo la terapia biológica

DESDE VARIAS décadas atrás se empezó a proyectar la importancia de la inmunología para el uso clínico y tratamiento de enfermedades en medicina; es así como hoy en día las escuelas de formación la posicionan como uno de sus pilares básicos en la educación médica de pregrado y posgrado. Con el auge progresivo de la inmunoterapia en los últimos veinte años para el control de enfermedades humanas, se han venido investigando y reportando innumerables aplicaciones de esta terapia. La dermatología no ha sido ajena a esta "revolución biológica", más aun cuando la especialidad comprende una amplia variedad de enfermedades crónicas de origen inmune, autoinmune e inflamatorias en donde la medicina biológica presenta un extenso campo de aplicación. La disponibilidad actual de agentes biológicos para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como la psoriasis, hace mandatorio conocer y dominar esta área con el fin de forjar un conocimiento veraz y racional para su aplicación en el ejercicio clínico.

Los agentes biológicos son proteínas con actividad farmacológica derivadas de seres vivos, la mayoría basados en anticuerpos o receptores de proteínas biológicamente modificados, que actúan en una parte muy específica del sistema inmune, lo cual hace que tengan un perfil de seguridad relativamente más favorable que los inmunosupresores tradicionales. Los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión han sido los más ampliamente usados.[1,2]

A pesar de que estas terapias son relativamente nuevas en dermatología, su desarrollo ha sido el resultado de casi un siglo en investigación. El primer biológico comercializado en el mercado fue la insulina, descubierta en 1921 por Best y Banting y aislada en 1922, proveniente de los tejidos porcino y vacuno. Posteriormente, en 1970, fue sintetizada por primera vez de origen humano, mediante la tecnología del DNA recombinante en la cual la información genética de la insulina fue insertada en células bacterianas de *Escherichia coli* para producirla en grandes cantidades. Mediante similar tecnología la hormona del crecimiento fue comercializada en 1985 y así sucesivamente hasta la fecha han sido introducidos gran variedad de estos agentes[3] (Tabla 1).

El desarrollo de la tecnología del hibridoma por Kohler and Milstein en 1975 marcó la diferencia para el desarrollo de los *anticuerpos monoclonales*. Los hibridomas fueron desarrollados por la fusión de células B de ratones inmunizados con líneas de células de mieloma de origen murino, lo que produjo clones inmortalizados que eran seleccionados para producir el anticuerpo de interés. Solo 10 años después del desarrollo de esta tecnología estuvieron disponibles para el ejercicio clínico, en especial por presentar en su etapa inicial formación de anticuerpos humanos contra el tejido de origen murino. Afortunadamente, gracias a la manipulación genética se han podido combinar genes de diferentes fuentes con el fin de disminuir su inmunogenicidad y mejorar su acción efectora: quimérico (unión de segmentos de ratón y humanos), y en la nomenclatura incluyen el sufijo "iximab" por ejemplo el infliximab; humanizado (segmentos humanos casi en su totalidad a excepción de secuencias de aminoácidos específicas de origen murino); usan el sufijo "izumab" como el efazilumab; y 100% de origen humano (generado por ingeniería genética), con sufijo "umab" como el adalilumab.[4,5]

La fracción constante (FC), generalmente IgG1, de anticuerpos humanos también ha podido ser manipulada y combinada con componentes moleculares específicos (generalmente receptores de proteínas) en los cuales se desea producir una respuesta inmunológica precisa conformando una *proteína de fusión*. La fracción FC permite darle estabilidad a la estructura aumentando su tiempo de vida media que se traduce en la disponibilidad de administrar el medicamento con menos frecuencia, y dado que todos sus componentes son de origen humano, debe tener una inmunogenicidad muy baja. Las proteínas de fusión incluyen en su nomenclatura el sufijo "cept"; un ejemplo de lo anterior es el etanercept, una proteína recombinante de receptor para el factor de necrosis tumoral alfa unido a la fracción constante de la IgG1 humana.[4,5]

Es necesario recordar los conceptos básicos de inmunología para conocer dónde actúan o pueden actuar este tipo de medicamentos. El sistema inmune presenta dos tipos

de respuesta a los antígenos: la innata, en la cual la respuesta es rápida, de la misma magnitud frente a infecciones repetitivas y no es antígeno específica; y la adaptativa, la cual deja memoria, es antígeno específica y especializada y en ella intervienen diversos tipos de células e interacciones inmunológicas: cada linfocito cuenta con receptores específicos para el antígeno y es necesario que exista este reconocimiento para activarse, proliferar y diferenciarse en células efectoras o células de memoria. En el caso de los linfocitos T se requiere un proceso: las células presentadoras de antígeno (CPA) (langerhans y células dendríticas) identifican y procesan antígenos con el fin de ser presentados a los linfocitos T, llevando a cabo diversas señales coestimulatorias para la activación, expresión de glicoproteínas en la superficie celular de los linfocitos y la producción de moléculas de adhesión y citoquinas. En cualquiera de los pasos anteriores es posible realizar intervención con terapia biológica y producir una inmunosupresion específica. (Como ejemplo de enfermedad mediada por activación de los linfocitos T tenemos la psoriasis). Los linfocitos B tienen la habilidad de reconocer antígenos ingenuos, y una vez activados, proliferan y se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos específicos contra el antígeno (anticuerpo monoclonal). Esta característica también ha sido explotada para el uso de terapia biológica, ya que cambios en las secuencias de aminoácidos en la región variable han permitido producir una gran variedad de anticuerpos monoclonales que van a ir dirigidos contra blancos precisos que se quieran atacar.[1,2,4]

En la Tabla 1 se pueden evidenciar algunas de las aplicaciones de la terapia biológica aprobadas por la FDA (U.S. Food and Drug Administration). Su uso está ampliamente difundido en diferentes áreas, lo cual ha permitido evaluarla en una larga serie de pacientes y patologías, demostrando con evidencia clínica su efectividad y el margen actual de seguridad. En el caso de la dermatología, se ha aprobado el uso de alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab para el manejo de la psoriasis en placas; adicionalmente este régimen terapéutico ha sido aplicado en diversas patologías crónicas de piel con buenos resultados en series y reportes de caso (Tabla 2).[6,7,8]

Tabla 1. *Indicaciones biológicos aprobados FDA*

Agente	Indicación	Aprobación
Insulina	Diabetes mellitus	FDA 1923
Somatotropina	Deficiencia de la hormona del crecimiento	FDA 1985
Muronobab-CD3	Rechazo de trasplantes	FDA 1986
Interferón alfa	Leucemia de células peludas, hepatitis, melanoma maligno	FDA 1986
Epoetín alfa	Anemia producida por insuficiencia renal crónica	FDA 1989
Interferón beta	Esclerosis múltiple	FDA 1996
Alteplase	Accidente cerebrovascular isquémico agudo	FDA 1996
Rituximab	Linfoma de células B	FDA 1997
Transtuzumab	Cáncer de mama	FDA 1998
Infliximab	Enfermedad de Crohn Artritis reumatoide Artritis psoriática Psoriasis crónica en placas	FDA 1998 FDA 1998 FDA 2006 FDA 2006
Etanercept	Artritis reumatoide Artritis reumatoide juvenil Artritis psoriática Espondilitis anquilosante Psoriasis crónica en placas	FDA 1998 FDA 1999 FDA 2002 FDA 2003 FDA 2004
Denileukin Dititox	Linfoma cutáneo de células T	FDA 1999
Adalimumab	Artritis reumatoide Artritis psoriática	FDA 2002 FDA 2002
Alefacet	Psoriasis crónica en placas	FDA 2003
Efalizumab	Psoriasis crónica en placas	FDA 2003

Tabla 2. *Reportes de usos de biológicos en dermatología*

Agente	Enfermedad	
Rituximab	Epidermolisis ampollosa adquirida Enfermedad injerto contra huésped Pénfigo	Linfoma cutáneo de células B Granulomatosis de Wegener
Infliximab	Enfermedad de Behcet Dermatomiositis Enfermedad injerto contra huésped Granuloma anular diseminado Hidradenitis supurativa Enfermedad de Kawasaki Necrobiosis lipoídica Pitiriasis rubra pilaris	Pioderma gangrenoso Sarcoidosis Esclerodermia Dermatosis pustular subcórnea Sindrome de Sweet Vasculitis Granulomatosis de Wegener Poliarteritis nodosa
Etanercept	Dermatomiositis Eritema anular centrífugo Enfermedad injerto contra huésped Enfermedad de Hailey-Hailey Hidradenitis supurativa Necrobiosis lipoídica Poliarteritis nodosa Vasculitis	Penfigoide ampolloso Pioderma gangrenoso Sarcoidosis Esclerodermia Lupus eritematoso cutáneo subagudo Granuloma por silicona Síndrome de Sweet
Adalimumab	Estomatitis aftosa Pioderma gangrenoso	Sarcoidosis
Alefacet	Alopecia Areata Eritema nodoso Enfermedad injerto contra huésped	Liquen plano Pitiriasis rubra pilaris Esclerodermia
Efalizumab	Dermatitis atópica severa Granuloma anular diseminado Hidradenitis supurativa	Liquen plano Pitiriasis rubra pilaris Pioderma gangrenoso
Omalizumab	Dermatitis de contacto alérgica	Dermatitis atópica
Gamaglobulina humana	Dermatitis atópica severa Dermatomiositis DRESS Epidermolisis Ampollosa adquirida Sarcoma de Kaposi Enfermedad linear por IgA Dermopatía nefrogénica fibrosante Penfigoide ampolloso Pénfigo Erupción polimorfa lumínica	Mixedema pretibial Pioderma gangrenoso Esclerodermia Escleromixedema Lupus eritematoso cutáneo subagudo Necrólisis epidérmica tóxica Urticaria y angioedema Vasculitis Poliarteritis nodosa

Los efectos secundarios de los medicamentos biológicos han sido una preocupación constante: entre los descritos, se presentan de manera más frecuente las reacciones locales en el sitio de aplicación; sin embargo, existen otros menos usuales pero importantes como el riesgo de adquirir infecciones micóticas u oportunistas y en especial por micobacterias como la tuberculosis con el uso de los anti TNF, y el de producir un amplio estado de inmunosupresión en los medicamentos dirigidos a actuar en los linfocitos T, para mencionar dos ejemplos. En general, los efectos secundarios son diversos y varían de acuerdo con el agente utilizado, y aunque en los estudios controlados los biológicos han sido bien tolerados a corto y mediano plazo existen preocupaciones sobre su seguridad

con el paso del tiempo. Por lo anterior, la recomendación mandatoria es la de realizar una valoración clínica integral del paciente haciendo énfasis en la historia clínica, examen físico y antecedentes personales, así como monitorear con exámenes paraclínicos al paciente de acuerdo con las guías de manejo de cada medicamento.[4]

En conclusión, la terapia biológica ha sido el resultado del avance y estudio de la imunogenética en el presente siglo. Se han definido y aprobado aplicaciones específicas en diversas entidades. El conocimiento de las enfermedades de tipo inmunológico, autoinmune e inflamatorio ha podido seguir creciendo y enriquecerse gracias a este tipo de terapia, permitiendo intervenir en el proceso de producción de la enfermedad de una manera más específica. Es importante conocer que basados en la evidencia clínica y la disponibilidad del medicamento la podemos utilizar con buenos resultados siempre y cuando se tenga en cuenta su alto costo y efectos secundarios; por lo anterior, la selección del paciente que las reciba debe ser lo más objetiva. La terapia biológica abrió una nueva estrategia para el manejo de las enfermedades inmunológicas e inflamatorias crónicas, y su campo de acción es ilimitado, por lo cual es de esperar la llegada de nuevos biológicos orientados cada vez a disponer de la herramienta terapéutica más costo-efectiva.

Luis Antonio Castro Gómez

BIBLIOGRAFÍA

1.Krueger, JG. The immunologic basis for de treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2002; 46: 1-23.

2.Penn, H. Biologic therapies in autoimmune diseases. Clin Med 2006;6:105-8.

3.Sobell, J. Overview of Biologic Agents in medicine and dermatology. Semin Cutan Surg 24:2-9.

4.Johnston, S. Biologic therapies: what and when? J Clin Pathol 2007;60:8-17

5.Berger, M; Shankar, V; Vafai, A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. Am J Med Sci 2002; 324 (1): 14-30.

6.Nickoloff, B; Stevens, S. What have we learned in dermatology from the biologic therapies?. J Am Acad Dermatol 2006;54:s143-51.

7.Kerns, M; Graves, J; Smith, D; Heffernan, M. Off-Label uses of biologic agents in dermatology: A 2006 update. Semin Cutan Med Surg 25:226-240.

8.Graves, J; Nunley K; Heffernan.M. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efazilumab and alefacept. J Am Acad Dermatol 2007; 56: e55-79.