

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología

J.L. Sánchez-Carazo

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

En los últimos años ha aparecido una nueva serie de fármacos llamados «biológicos» que han modificado profundamente el enfoque terapéutico de diferentes patologías. El primer problema al que nos enfrentamos con los denominados fármacos biológicos o fármacos modificadores de la respuesta biológica es su definición, puesto que se trata de un término genérico empleado para definir un conjunto de sustancias obtenidas por medio de ingeniería genética en el que se incluyen: hormonas, compuestos neuroactivos y compuestos inmunorreactivos que actúan a nivel celular, y que son utilizados para tratamiento, prevención y cura de enfermedades humanas.

A diferencia de los fármacos convencionales clásicos, cuyo mecanismo de acción no es estrictamente específico de una patología concreta, en la mayoría de los casos la creación y utilización de los fármacos biológicos lleva implícito un conocimiento intrínseco de los mecanismos patológicos de las diferentes enfermedades, diseñándose estos fármacos específicamente para interferir, bloquear o anular algún paso de la vía inmunopatológica de la enfermedad.

En Dermatología utilizamos agentes biológicos compuestos fundamentalmente por proteínas que están diseñadas primordialmente para unirse a dianas extracelulares. En el momento actual empleamos básicamente tres tipos de moléculas; citoquinas humanas recombinantes, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión.

El empleo de estos fármacos en la última década ha revolucionado el tratamiento de diferentes patologías propias de nuestra especialidad, que han visto modificada su evolución natural hacia una evolución mucho más favorable; con control de los síntomas clínicos y en algunos casos prevención o desaparición de las posibles complicaciones evolutivas.

Con diferencia, por su volumen de pacientes y la relevancia social que presenta, la patología que más ha visto modificados sus recursos terapéuticos es la psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad crónica que cursa por brotes, hasta la actualidad incurable, que afecta aproximadamente al 2,5 % de la población general, siendo una patología que por su clínica cutáneo-articular supone no sólo un alto coste farmacológico, sino, lo que es más importante, un alto coste social asociado principalmente al absentismo laboral, y además, en la actualidad, se generaba una alta insatisfacción de los pacientes respecto a los resultados terapéuticos obtenidos con los fármacos tradicionales utilizados para su control. Asimismo, la propia patogénesis de la psoriasis lleva implícito un mayor aumento de comorbilidades; el denominado síndrome metabólico es más frecuente en estos pacientes (obesidad, tabaquismo, hipertrigliceridemia, aumento de riesgo cardiovascular, hipertensión). Esto afecta de una manera importante a la calidad de vida de los enfermos, por lo que no se trata de una patología exclusivamente cutánea, sino que es un problema sistémico que hay que abordar de una manera continuada y desde una perspectiva sistémica y también multidisciplinar.

Con la irrupción de los biológicos aplicados a la psoriasis se ha visto modificado el tratamiento y la evolución de la enfermedad; estos fármacos bloquean vías coestimuladoras, bien neutralizando algunas citoquinas o restaurando el balance de las células inmunes. La existencia de una diana celular específica hace que estos fármacos sean mucho más seguros y eficaces que los tratamientos orales empleados clásicamente, cuyas toxicidades intrínsecas obligaban a un empleo temporal, la denominada terapia rotacional o secuencial que impedía obtener mejorías sostenidas durante largos periodos.

Una de las ventajas más importantes de los biológicos es la eficacia; al interferir con un paso del mecanismo patogénico de la enfermedad ofrece una exclusividad terapéutica, lo que se traduce en un aumento de la eficacia clínica, pero en algunos casos la respuesta es heterogénea o incompleta, indicando que en la psoriasis hay subgrupos genotípicos con respuestas inmunes diferentes.

Respecto a la seguridad, que es el principal motivo de preocupación en la utilización de estos fármacos, hay que tener en cuenta que vienen avalados por múltiples estudios clínicos y en muchos casos su empleo en patologías similares, como la artritis reumatoide, permite tener un mejor conocimiento del perfil de seguridad a largo plazo. Es bien conocida ya la existencia de un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas, sobre todo referidas al tracto respiratorio, generalmente leves y que no suponen un aumento

Correspondencia:
José Luis Sánchez-Carazo.
Servicio de Dermatología.
Consorcio Hospital General Universitario.
Avda. Tres Cruces s/n. 46014 Valencia.
sanchez-joscar@gva.es

de riesgo. Pero también se ha descrito con algunos fármacos un incremento de la incidencia de tuberculosis. Por tanto, es imprescindible seguir estrictamente las indicaciones de selección de pacientes y monitorización para prevenir riesgos de todo tipo, ya sean infecciosos, tumorales o cardiovasculares. No debemos olvidar que son sustancias modificadoras de la respuesta inmune y existe la posibilidad de aparición a largo plazo de neoplasias o de otras complicaciones que deben ser tenidas en cuenta, aunque habría que distinguir entre las complicaciones directamente imputables a estos fármacos y las complicaciones atribuibles a la propia enfermedad o a terapias previas.

Por tanto, es preciso establecer guías clínicas claras que normalicen su correcto uso y ayuden al dermatólogo a racionalizar su empleo, guías adaptadas a nuestro entorno como ya existen en otros países.

Pese a que fundamentalmente nos basamos en tres familias de biológicos, existen múltiples posibilidades terapéuticas, y en este momento nos encontramos ante una primera generación de fármacos; en un futuro es seguro que aparecerán nuevos fármacos mucho más selectivos, algunos de hecho ya se encuentran en fase de investigación o desarrollo, y que ofrecerán una mayor efectividad con menores efectos secundarios.

A los ya comercializados y disponibles para su empleo se añadirán nuevas moléculas en fase todavía de estudio como, por ejemplo, interleucina (IL)-12 e IL-23, etc., que ofrecen una posología más cómoda incluso que los actuales.

Múltiples patologías en el campo de la Dermatología se han beneficiado de los fármacos biológicos: linfomas, pénfigo vulgar, lupus sistémico, dermatomiositis, dermatitis atópica, sarcoidosis, granuloma anular, hidradenitis supurativa, pioderma gangrenoso, penfigoide ampolloso, síndrome de Behçet, pitiriasis rubra pilar, etc. En todos estos

casos la experiencia es mucho más reducida y cuando se elige una terapia biológica es importante conocer el mecanismo de acción del fármaco en el contexto de la fisiopatología de la enfermedad.

En resumen, pese a estar en un campo novedoso y de reciente aparición, los resultados hasta ahora obtenidos son muy esperanzadores y si logramos en un futuro que los efectos adversos a largo plazo, especialmente la incidencia de infecciones severas, predisposición a la aparición de linfomas, neoplasias internas y cánceres cutáneos, sobre todo, sean mínimos o al menos similares a las tasas encontradas con otros fármacos de utilización común, nos encontraremos ante un campo en expansión que nos proveerá del tratamiento de múltiples patologías dermatológicas.

Conflicto de intereses

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

- Gottlieb A. Expanding the use of biologic therapies in dermatology. En: Selective T-cell targeting with biologics in dermatology: increasing clinical evidence [symposium]. Presentado en: 10th International Psoriasis Symposium™ 2004; June 10-13, 2004; Toronto, Canada.
- Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly Engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. *Clin Immunol.* 2002;105:105-16.
- Papp KA. Biologics—exploring new frontiers in the treatment of psoriasis: hot off the press—a biologic update [symposium]. Presentado en: 10th International Psoriasis Symposium™ 2004; June 10-13, 2004; Toronto, Canada.
- Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:e1-54.