

# El uso de anticuerpos monoclonales en dermatología

Laura Estela Castrillón Rivera\*, Alejandro Palma Ramos, Jorge Ismael Castañeda Sánchez

Laboratorio de Inmunología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco, México D. F., México.

\*Autora correspondiente: lcrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 25 de agosto de 2023

Revisado: 10 de diciembre de 2023

Aceptado: 20 de diciembre de 2023

## RESUMEN

**Introducción:** La participación de los componentes inmunitarios en las patologías inflamatorias de la piel ha traído como consecuencia la posibilidad de intervenir en los procesos que las desencadenan o perpetúan, de ahí la importancia de conocer las diversas terapias biológicas que tienen como blanco, proteínas específicas que son el resultado de la disfunción de la respuesta inmune en varias enfermedades de la piel. En el presente trabajo de revisión, se presentan diversos aspectos relacionados con el criterio de selección de los productos biológicos (o biofarmacéuticos) con particular interés en los anticuerpos monoclonales (mAb) así como las principales patologías dermatológicas en las que se han aplicado. Esto, en virtud de que los mAb se han utilizado mayormente en la terapéutica de neoplasias y se explora la posibilidad de su uso en otros padecimientos de la piel además del cáncer.

**Desarrollo del tema:** La presente revisión bibliográfica aborda los principales aspectos relacionados con: a) Seguridad e inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales, b) Aplicaciones terapéuticas de los mAb en dermatología: Psoriasis, Dermatitis atópica, Hidrandenitis supurativa, Urticaria, Pénfigo, Alopecia areata, Pioderma gangrenoso, Pitiriasis nuda, Sarcoidosis cutánea, Síndrome de Behçet y en otras patologías, c) Biosimilares en dermatología y d) Lesiones cutáneas asociadas con el uso de anticuerpos monoclonales. **Discusión:** La terapéutica basada en mAb es un área de constante crecimiento y la tecnología recombinante ha permitido la obtención de moléculas cada vez más estables y menos inmunogénicas que permitirán ofrecer opciones terapéuticas a varias patologías dermatológicas con

características de hiperinflamación o inmunosupresión. **Conclusión:** El aumento de estudios clínicos para el uso potencial de anticuerpos monoclonales en dermatología permitirán su autorización por las agencias regulatorias y aumentar el arsenal terapéutico para padecimientos de difícil control.

*Palabras clave:* Anticuerpos monoclonales, terapias biológicas, biofármacos

## SUMMARY

### The use of monoclonal antibodies in dermatology

**Introduction:** The participation of immune components in inflammatory skin pathologies has brought about the possibility of intervening in the processes that trigger or perpetuate them, hence the importance of knowing the various biological therapies that target specific proteins that They are the result of dysfunction of the immune response in several skin diseases. In the present review work, various aspects related to the selection criteria of biological products (or biopharmaceuticals) are presented with particular interest in monoclonal antibodies (mAb) as well as the main dermatological pathologies in which they have been applied. This is due to the fact that the use of mAbs has been used mainly in the therapy of neoplasias and the possibility of their use in other skin conditions in addition to cancer is being explored. **Development of the topic:** This bibliographic review addresses the main aspects related to: a) Safety and immunogenicity of monoclonal antibodies, b) Therapeutic applications of mAbs in dermatology: Psoriasis, Atopic dermatitis, Hidrandenigtis suppurativa, Urticaria, Pemphigus, Alopecia areata, Pyoderma gangrenosum Pityriasis nubra pilaris, Cutaneous sarcoidosis, Behcet's syndrome and other pathologies, c) Biosimilars in dermatology and d) Skin lesions associated with the use of monoclonal antibodies. **Discussion:** mAb-based therapeutics is an area of constant growth and recombinant technology has allowed the obtaining of increasingly stable and less immunogenic molecules that will allow us to offer therapeutic options for various dermatological pathologies with characteristics of hyperinflammation or immunosuppression. **Conclusion:** The increase in clinical studies for the potential use of monoclonal antibodies in dermatology will allow their authorization by regulatory agencies and increase the therapeutic arsenal for conditions that are difficult to control.

*Keywords:* Monoclonal antibodies, biological therapies, biopharmaceuticals

## RESUMO

### O uso de anticorpos monoclonais em dermatologia

**Introdução:** A participação dos componentes imunes nas patologias inflamatórias da pele tem trazido a possibilidade de intervir nos processos que as desencadeiam ou perpetuam, daí a importância de conhecer as diversas terapias biológicas que têm como alvo proteínas específicas que são o resultado da disfunção do sistema imunológico, resposta em diversas doenças de pele. No presente trabalho de revisão são apresentados vários aspectos relacionados com os critérios de seleção de produtos biológicos (ou biofarmacêuticos) com particular interesse nos anticorpos monoclonais (mAb) bem como nas principais patologias dermatológicas em que têm sido aplicados. Isso ocorre porque os mAbs têm sido utilizados principalmente no tratamento de neoplasias e está sendo explorada a possibilidade de seu uso em outras doenças de pele além do câncer. **Desenvolvimento do tema:** Esta revisão bibliográfica aborda os principais aspectos relacionados a: a) Segurança e imunogenicidade de anticorpos monoclonais, b) Aplicações terapêuticas de mAbs em dermatologia: Psoríase, Dermatite atópica, Hidrandenigitis supurativa, Urticária, Pênfigo, Alopecia areata, Pioderma gangrenoso, Pitiríase nuda, Sarcoidose cutânea, síndrome de Behçet e outras patologias, c) Biossimilares em dermatologia e d) Lesões cutâneas associadas ao uso de anticorpos monoclonais. **Discussão:** A terapêutica baseada em mAb é uma área em constante crescimento e a tecnologia recombinante tem permitido a obtenção de moléculas cada vez mais estáveis e menos imunogênicas que nos permitirão oferecer opções terapêuticas para diversas patologias dermatológicas com características de hiperinflamação ou imunossupressão. **Conclusão:** O aumento de estudos clínicos para o potencial uso de anticorpos monoclonais em dermatologia permitirá sua autorização pelas agências reguladoras e aumentará o arsenal terapêutico para condições de difícil controle.

*Palavras-chave:* Anticorpos monoclonais, terapias biológicas, biofármacos

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas terapias que incluyen a los medicamentos biológicos o biofármacos ha permitido el tratamiento de enfermedades de naturaleza inflamatoria. Estas terapias biológicas se basan en la administración exógena de diversos tipos de moléculas que modifican la respuesta del hospedero como son los anticuerpos, los receptores solubles, las citocinas o sus antagonistas, las enzimas, los antibióticos, los factores de

crecimiento o las vacunas entre otros. Su administración interfiere con el avance de la enfermedad previniendo o reduciendo las manifestaciones clínicas de ciertas patologías y disminuyendo los efectos colaterales de las terapias convencionales [1, 2].

Una de las ventajas más importantes de los biológicos es la eficacia; al interferir en el mecanismo patogénico de la enfermedad, ofrece una exclusividad terapéutica, lo que se traduce en un aumento de la eficacia clínica [3].

Entre los medicamentos biológicos más utilizados se encuentran los anticuerpos monoclonales (mAb) que son proteínas obtenidas a partir de “hibridomas”, y con ello se logra la capacidad de producción ilimitada de anticuerpos específicos para el antígeno utilizado en la inmunización. Estas proteínas son herramientas esenciales para la investigación, diagnóstico de enfermedades y actualmente son utilizados como opciones terapéuticas para varias patologías [4].

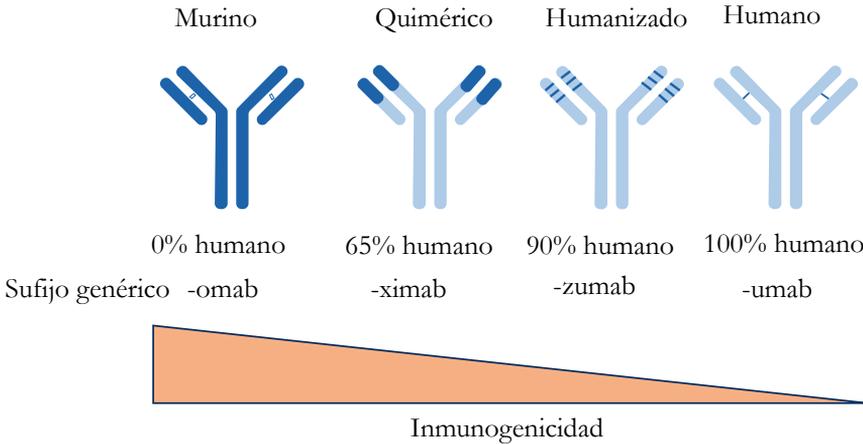
Los mAb al igual que los anticuerpos convencionales, son generalmente glicoproteínas de la clase IgG compuestas de dos cadenas polipeptídicas ligeras y dos cadenas pesadas unidas por enlaces disulfuro. En cada tipo de cadena existen regiones variables de unión al antígeno (Fab) y fragmentos constantes (Fc). La interacción del mAb con el antígeno específico generalmente inhibe su actividad [5].

La obtención de los anticuerpos monoclonales se describió en la primera mitad de los años setenta por César Milstein, George J. Köhler y Niels Jerne en el Reino Unido [6]. Su trabajo fue publicado en el año de 1975 y para el año de 1984 fueron mercedores del premio Nobel por la trascendencia de la potencialidad para su uso. Estos anticuerpos ofrecen nuevas oportunidades de tratamiento de enfermedades de incidencia creciente como son el cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas y degenerativas así como para el diagnóstico de laboratorio. La combinación de estos anticuerpos con radioisótopos, toxinas, citostáticos o citocinas permite aumentar su efectividad.

Los mAb se clasifican según su origen como murinos, quiméricos, humanizados o completamente humanos [7]. Progresivamente se van sustituyendo los componentes murinos por otros de origen humano para disminuir con esto su antigenicidad para lo cual se han desarrollado metodologías de DNA recombinante (Figura 1).

- a. Anticuerpos murinos: El 100% de su estructura procede del ratón, por tanto su uso está limitado principalmente al laboratorio por su capacidad inmunogénica.
- b. Anticuerpos quiméricos: Las regiones variables son de origen murino siendo humano el resto de las cadenas, estos anticuerpos se obtienen por ingeniería genética.

- c. Anticuerpos humanizados: Solamente las regiones CDR (regiones de reconocimiento al antígeno) de las partes variables de los anticuerpos proceden del ratón.
- d. Anticuerpos totalmente humanos: Su totalidad es de origen humano, reduciendo así respuestas de inmunogenicidad.



**Figura 1.** Tipos de anticuerpos monoclonales

La nomenclatura de estos anticuerpos utiliza el sufijo “omab” cuando se tratan de anticuerpos murinos, “ximab” en los quiméricos, “zumab” en los humanizados y “umab” en los completamente humanos.

### Seguridad e Inmunogenicidad de los anticuerpos Monoclonales

La selección de un medicamento biológico (biofarmacéutico o biofármaco) es una decisión terapéutica individualizada tomando en cuenta parámetros como son la seguridad, eficacia y contraindicaciones entre otros. El principal criterio para utilizar terapia combinada de medicamentos convencionales con productos biológicos depende de la severidad de la enfermedad, fallas en la respuesta clínica de los fármacos convencionales, necesidad de control de la aplicación intravenosa, y el costo del tratamiento entre otros [8].

Antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores biológicos es preciso realizar una historia completa, incidiendo sobre antecedentes de tuberculosis, neoplasias, enfermedad desmielinizante o cardiopatía moderada o grave, y solicitar la determinación de un PPD, una placa de tórax, serologías de hepatitis B y C y del virus de la inmunodeficiencia humana.

Para conocer el perfil de seguridad del posible uso de los mAbs se deben consultar los resultados de los diversos estudios del desarrollo de las fases clínicas (I, II y III), porque en varios casos, aún no está autorizado su uso por que pueden generar efectos colaterales [9]. Es muy importante reconocer que los efectos secundarios de estos productos dependen ya sea de su capacidad como inmunosupresores por lo que los pacientes pueden presentar infecciones, neoplasias o reacciones de autoinmunidad debido a la presencia de proteínas que provocan diferentes grados de hipersensibilidad asociados con su capacidad inmunogénica. Aunque habría que distinguir entre las complicaciones directamente imputables a estos fármacos y las complicaciones atribuibles a la propia enfermedad o a terapias previas [8].

Es frecuente que los tratamientos utilizados de muchas afecciones dermatológicas son de uso prolongado y se hace necesario considerar la toxicidad asociada con el uso de los medicamentos tradicionales, como ejemplo se ha reportado que los antagonistas de TNF alfa evitan la hepatotoxicidad y son seguros en pacientes con funciones hepáticas comprometidas [9].

Además de las enfermedades de base que presenten los pacientes que pueden ser candidatos al uso de estos productos biológicos, se deben de considerar las reacciones indeseables o fallas en el tratamiento que pueden estar asociadas al grado de inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales.

La capacidad de respuesta inmunológica ante moléculas extrañas induce la producción de anticuerpos por tanto, la inmunogenicidad ante proteínas de origen animal puede ser un riesgo, y para el caso de los anticuerpos monoclonales éste, será mayor, en tanto la diferencia estructural con las proteínas de origen humano sea mayor.

Una de las principales causas de la baja respuesta o pérdida de eficacia de los biofármacos es su inmunogenicidad la cual depende de la aparición de anticuerpos dirigidos hacia estas moléculas, a los cuales se les denominan anticuerpos anti-fármacos (o ADA por su denominación en inglés). Esto puede llevar a inhibir la función y en consecuencia: a) La suspensión del tratamiento, b) Combinar con otros biológicos o con otros tratamientos convencionales, c) Aumentar la dosis del biológico, d) Acortar el intervalo de dosificación y e) Cambio de producto biológico.

Uno de los principales factores que pueden favorecer la inmunogenicidad de los biofármacos se relaciona con la vía de administración ya que la aplicación intravenosa favorece la tolerancia mientras que la aplicación subcutánea o intramuscular estimula la respuesta inmune secundaria [10]. Por tal motivo, conocer la posibilidad de la inmunogenicidad de cualquier fármaco es importante para tomar decisiones en pacientes tratados con productos biológicos [11-13].

### Aplicaciones terapéuticas en dermatología

Los anticuerpos monoclonales que han sido aprobados por las asociaciones internacionales tienen aplicaciones terapéuticas en áreas diversas como son el cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, así como en el tratamiento de rechazo a trasplantes. Entre las enfermedades autoinmunes se encuentran principalmente la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple.

La inhibición de mediadores específicos para la inflamación es parte de las estrategias de tratamiento para los dermatólogos, con el uso tradicional de agentes inmunosupresores sistémicos. Sin embargo, estos productos no están libres de efectos adversos y deben manejarse con cuidado [14].

Los productos biológicos en dermatología han tenido un crecimiento exponencial en muy pocos años, Los inhibidores de TNF alfa se usan de manera rutinaria en todo el mundo. Los biofármacos utilizados en dermatología se clasifican como: Anti-TNF alfa, anticuerpos contra receptores del linfocito T, Interleucinas, inhibidores JAK, proteínas de fusión y otros (Tabla 1) [15].

**Tabla 1.** Clasificación de medicamentos biológicos de acuerdo a su función biológica en dermatología.

Anticuerpos Inhibidores de TNF alfa	Antireceptores específicos de células T	Interleucinas o Anticuerpos antiinflamatorios	Inhibidores de JAK	Proteínas de fusión	Otros
		Anakirna (IL-1Ra)	Ruxolitinib		Belimumab (anti BLYS)
Infliximab	Siplizumab (Anti CD 2)	Antitumor Th1 citocina (IL-2)		Alefacept LFA3 + IgG1 Bloquea CD2	Avelumab (anti PD-L1)
		Citocina Th2	Tofacitinib		Tezepelumab (anti TSLP)
Adalimumab	Orthoclone (Anti CD 4)	Dupilumab (anti IL-4a)		Denileukin difititox IL-2 + Toxina diftérica	Lanadelumab Inhibidor de calicreína
		Mepolizumab (anti IL-5)	Baricitinib		Efalizumab (anti LFA-1)

(Continúa)

Anticuerpos Inhibidores de TNF alfa	Antireceptores específicos de células T	Interleucinas o Anticuerpos antiinflamatorios	Inhibidores de JAK	Proteínas de fusión	Otros
Etanercept	Rituximab (Anti CD 20)	ABX-IL8 (anti IL-8)		Abatacept CTLA4 + IgG	Omalizumab (anti IgE)
		Tenovil (IL-10)	Decernotinib		Ligelizumab (anti IgE)
Golimumab	Basiliximab, Daclizumab (Anti CD 25)	Oprelvekin (IL-11)		Onercept P55 soluble proteína de unión a TNF	SMART e IFN gamma (anti TNF gamma)
		Usterkinumab, Briakinumab (Anti IL-12 e IL 23)	Upadactinib		IFN- alfa
Certolizumab (Fragmento Fab)	Galiximab (Anti CD 80r)	Tralokinumab, Lebrikizumab (anti IL-13)		Etanercept TNF alfa + IgG	IFN-gamma
		Secukinumag, Brodalumab, Ixekizumab, Bimekizumab (anti IL-17)	Bilgotinib		GM-CSF
		Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab (anti IL-23)			PDFG
		Nemolizumab (anti IL-3rA)			IVIG

Abreviaturas: IL: interleucina, Th: linfocito T cooperador, Ra: receptor antagonista, TNF: factor de necrosis tumoral, JAK: cinasa janus, LFA: ligando de CD2, BLYS: proteína estimuladora de linfocitos B, PD-L1: Ligando de muerte programada, TSLP: Linfoproteína de estroma tímico, GM-CSF: factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, PDFG: factor de crecimiento estimulante de plaquetas, IVIG: pool de plasma humano fresco. Fuente: Modificado de Oka *et al.* (2019) [15].

A continuación se presenta cual ha sido la experiencia del uso y contraindicaciones de los biofármacos utilizados para enfermedades de interés dermatológico [3, 16-19]:

## Psoriasis

La terapia biológica en psoriasis se recomienda cuando la terapia sistémica con metotrexato, ciclosporina o acitretina ha fallado. El problema es por sus efectos secundarios de tipo acumulativo y por daños hepáticos o renales [20].

La efectividad de los medicamentos biológicos ha sido comprobada en múltiples ensayos aleatorizados y controlados con placebo que han incluido a varios miles de pacientes. En la psoriasis, se emplean ampliamente y con éxito en el tratamiento de las formas moderadas y graves de artritis psoriásica y reumatoide [21].

El uso de etanercept (Enbrel) se aprobó en el 2002 por la FDA para el tratamiento de la artritis psoriática, posteriormente para la psoriasis en placa: alefacept (Amevive) y efalizumab (Raptiva) y adalimumab (Humira) [22].

A la fecha existen cuatro categorías de biológicos para el manejo de la psoriasis que tienen como finalidad neutralizar la acción de interleucinas proinflamatorias tales como:

- a. El factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab, etanercept, certolizumab, infliximab)
- b. Las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab)
- c. La interleucina 17 (brodalumab, ikekizumab, secukinumab)
- d. La interleucina 23 (guselkumab, risankizumab, tildrazizumab), no aprobada aún para artritis psoriática.

Estos fármacos tienen ventajas y desventajas entre ellas ya que se tiene el riesgo de la aparición de enfermedades fúngicas o tuberculosis y pueden exacerbar fallas cardíacas y esclerosis múltiple [23-25].

En Estados Unidos etanercept en un inicio fue el medicamento biológico más indicado; sin embargo, tras recibir la aprobación para la artritis psoriática en 2005 y para psoriasis en 2008, el uso de adalimumab aumentó de manera gradual a partir del 2011 [23].

La guía clínica británica y la francesa han propuesto a ustekinumab o adalimumab como tratamientos de primera línea [18]. A partir del 2014 ustekinumab se recetó con mayor frecuencia y es considerado el biológico recomendado en el tratamiento de psoriasis [25].

## Dermatitis atópica

Antes de la aprobación del uso de biológicos para esta enfermedad, las opciones terapéuticas eran escasas principalmente con el uso de inmunosupresores con el riesgo de toxicidad en varios órganos.

El tratamiento con interferón gamma (IFN-gamma) e inmunoglobulina intravenosa ha generado resultados diversos en estudios aleatorios, doble ciego y con placebo. En el caso del uso de Efalizumab (anti LFA-1) y Alefacept (anti LFA-3/IgG) son eficientes para la dermatitis moderada y severa, así como el uso de Rituzimab (anti CD20) [25, 26]. También se han evaluado como agentes terapéuticos Omalizumab, (anti IgE) y Mepolizumab (anti IL-5) mostrándose reducciones significativas de la acción alérgica por la reducción en la infiltración de eosinófilos y depósito de tenascina [27, 28]. También se ha explorado el uso de antagonistas de TNF (infiximab) y aunque aún falta evidencia, existen reportes aislados en donde en un estudio piloto se mostró mejoría pero no se logró mantener la respuesta al tratamiento [29].

En los últimos años se ha observado un aumento en las patologías centradas en la vía de linfocitos TH2 con marcada participación de la vía TH22 y los ejes TH1/TH17 (proinflamatoria), disfunción de la barrera epidérmica, el prurito y la señalización JAK/STAT. Recientemente se ha aprobado el uso de Dupilumab -Dupixent - (anti IL-4/IL-13) para la dermatitis de moderada a severa en adulto y adolescentes quedando pendiente su aprobación para niños de 6 a 11 años [30]. Se han evaluado también los anticuerpos monoclonales tralokinumab y lebrikizumab (inhibición de IL-13) Para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico aún sin aprobación para esta patología a menores de edad [31, 32].

Recientemente la agencia europea del medicamento (EMA) ha aprobado el uso de los inhibidores de la cinasa de Jano (JAK) baricitinib y upadacitinib en los años 2020 y 2021 respectivamente para adultos y adolescentes lo que supone un avance en la calidad de vida de los pacientes [33]

### **Hidrandenitis supurativa (HS)**

Los agentes biológicos se utilizan cada vez más en el tratamiento de HS de moderada a grave. Los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) Adalidumab e Infiximab actualmente son el segundo paso de tratamiento en caso de fracaso con el uso de antibióticos y como biológicos de segunda línea se utilizan Anakinra, Canakinumab y Usterkinumab [34, 35].

Adalimumab es el primer y único agente biológico hasta ahora aprobado por la FDA y la EMA para la HS de moderada a severa, sin embargo, Infiximab se utiliza actualmente fuera de prospecto porque aún no ha sido aprobado por la FDA para su uso.

## **Urticaria**

Su tratamiento está limitado al uso de antihistamínicos como estándar de oro, sin embargo, con la aprobación del Omalizumab (anti IgE) para la urticaria crónica idiopática, los riesgos del tratamiento con ciclosporina como son el daño renal, hipertensión e infecciones asociadas son raros. La efectividad con este anticuerpo monoclonal en pacientes refractarios a antihistamina demostró en un estudio de fase I que 11 de 12 pacientes responden al tratamiento y 7 de ellos resuelven completamente los síntomas [36]. Rituximab, Adalimumab, Etanercept, Inflixumab y gamaglobulina endovenosa también se han utilizado en urticaria crónica espontánea, pero aún se requieren estudios clínicos controlados para demostrar su beneficio terapéutico [37].

## **Pénfigo**

El tratamiento con Rituximab (anti CD20) es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al receptor de superficie de los linfocitos B induciendo una lisis de los mismos, su uso ha transformado el resultado terapéutico de esta enfermedad, disminuyendo su hospitalización y en su mayoría alcanzan la remisión. Los escasos pacientes con Pénfigo vulgar (PV) y Pénfigo foliáceo (PF) tratados sugieren que puede ser una terapia válida para los enfermos refractarios a inmunosupresores [38, 39].

El Rituximab puede utilizarse como fármaco de primera línea en PV moderado y severo junto con corticoides o como tratamiento de segunda línea en pacientes que presenten falta de respuesta a otros inmunosupresores. Debe tenerse en consideración que debido al uso de este anticuerpo puede causarse reactivación y muerte por hepatitis B. La incidencia de efectos adversos aumenta a medida que se aumenta la dosis y deberá interrumpir la infusión [40, 41].

## **Alopecia areata**

Se han reportado casos de pacientes que recibieron adalimumab y etanercept como bloqueadores de TNF alfa, alefacept (anti CD2) o efalizumab (anti CD11) que inhiben la activación de linfocitos T, sin embargo, el papel de los biológicos en esta patología aún es incierto [42, 43].

Recientemente se ha utilizado el tratamiento con tofacitinib (inhibidor de la JAK-kinasa) con la intención de controlar la cascada de citocinas para evitar la caída del cabello y proponer su reparación [44].

## **Pioderma gangrenoso**

El uso de anti-TNF alfa (Etanercept) está indicado en pacientes con pioderma gangrenoso [45] y artritis reumatoide disminuyendo las lesiones cutáneas y sus manifestacio-

nes. Una alternativa más de tratamiento para pioderma gangrenoso es el adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra TNF- $\alpha$ , bloqueando la interacción a los receptores p75 y p55 del TNF, fijando el complemento y produciendo lisis de células que producen TNFalfa [46].

Se ha reportado el uso exitoso en el tratamiento con infliximab (anti TNF alfa) de seis pacientes con esta patología [47]. Es el único anticuerpo monoclonal que cuenta con estudio aleatorizado controlado [48], se ha reportado además la utilidad del tratamiento con terapia hiperbárica [49].

### **Pitiriasis rubra pilaris**

Aunque se desconoce el papel que juega el TNF alfa en esta patología pero se ha sugerido que es importante [50], por lo que se han utilizado anticuerpos monoclonales como parte del tratamiento, entre los que se encuentran infliximab, etanercept y adalimumab [3], en un estudio con 7 pacientes se demostró la remisión completa después del tratamiento con etanercept o infliximab [51, 52].

Los anticuerpos anti IL-12/IL-23 e IL-17 A (secukinumab y ustekinumab) han demostrado ser efectivos y con respuesta rápida en pacientes con los tipos I y II de esta pitiriasis [53-55].

Los tratamientos biológicos son herramientas prometedoras en el tratamiento de esta patología, sin embargo, se necesitan ensayos clínicos para evaluar mejor su eficacia y seguridad [56].

### **Sarcoidosis cutánea**

En pacientes refractarios a corticosteroides han funcionado los antagonistas de TNF alfa como son infliximab y adalimumab estos anticuerpos actúan como agentes inmunosupresores y los pacientes que lo reciben tendrán un riesgo aumentado potencial de desarrollar linfomas o reactivar tuberculosis preexistentes [57]. Sin embargo no se han realizado estudios clínicos controlados para conocer su eficacia y seguridad para esta patología [58, 59].

### **Síndrome de Behcet (SB)**

La inflamación asociada con la enfermedad de Behcet se puede reducir mediante medicamentos que evitan que el sistema inmunitario ataque los tejidos sanos. El empleo de fármacos anti-TNFalfa (infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab) son la última incorporación al tratamiento del SB [60] para el caso de contraindicación, intolerancia o fracaso de tratamientos previos con corticoides e inmunosupresores. Pueden utilizarse conjuntamente con agentes inmunosupresores [61]. Los efectos secundarios podrían incluir dolor de cabeza, sarpullido en la piel y un mayor riesgo de infecciones.

## Otras patologías

El estándar de oro para demostrar la eficacia de un tratamiento biológico son los estudios aleatorios controlados para muchas enfermedades dermatológicas y aunque los tratamientos en padecimientos dermatológicos son generalmente largos debido a su naturaleza crónica, las indicaciones para el tratamiento a largo plazo con biológicos tales como adalimumab, etanercept, alefacept, efalizumab e infliximab se han evaluado en periodos muy largos y aunque las respuestas son variables, su uso ha demostrado ser seguro y muy eficiente sobre todo en pacientes con psoriasis [62]. Sin embargo, aún existen otras enfermedades que carecen de buenos tratamientos biológicos como son el liquen plano, lupus cutáneo, reacciones de hipersensibilidad dérmica, escleroderma, dermatomiositis, granuloma anular, necrólisis epidérmica tóxica, y el síndrome SAPHO (del inglés Sinovitis Acne Pustulosis Hiperostosis Osteitis) [10, 17]. Esta situación puede entenderse por la ausencia de autorización del uso de estos productos por la falta de resultados satisfactorios en términos de eficacia y seguridad [63].

## Anticuerpos Biosimilares en dermatología

A pesar de que los mAb son una opción terapéutica muy prometedora, su costo de producción y desarrollo hace que su acceso esté limitado, sobre todo en países en desarrollo, por este motivo, su introducción en el mercado farmacéutico se ha visto favorecida como medicamentos biosimilares [64, 65].

Los biosimilares se definen como productos biológicos similares, pero no idénticos a los productos de referencia, no son considerados como versiones genéricas de productos innovadores. A diferencia de los genéricos que deben no solamente probar su bioequivalencia, los biosimilares deben someterse a estudios clínicos comparativos de farmacocinética y farmacodinamia (Fase I) y de eficacia comparativa (fase III) [66].

El desarrollo de medicamentos biosimilares difiere en el proceso de elaboración como productos innovadores que son reconocidos por las agencias regulatorias como son la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). El registro de estos productos implica una nueva reglamentación sobre medicamentos genéricos que no es aplicable a este tipo de moléculas ya que la bioequivalencia se hace con productos obtenidos por síntesis química y esto no es apropiado para los productos biológicos-biotecnológicos debido a su complejidad y a su origen ya que provienen generalmente de material genético implantado en organismos vivos mediante tecnología de ADN recombinante. Por tanto, la validación y estandarización de ensayos será crucial en un futuro para su regulación [64, 67].

Actualmente se han aprobado 9 biosimilares por la EMA para la psoriasis en placa y para la hidradenitis supurativa: Amgevita, Solymbic, Cyltezo e Imraldi (sustancia

activa Adalimumab), Benepali y Erelzi (sustancia activa Etanercept), Flixabi, Inflectra y Remsima (sustancia activa Infliximab) [63].

El dermatólogo tiene que tener en cuenta varios factores a la hora de elegir un tratamiento para un paciente, entre los que se encuentra la situación y respuesta clínica, los efectos secundarios que pueden aparecer, y el coste. En función de una valoración de todo ello, el especialista elige la mejor opción.

### **Lesiones cutáneas asociadas con el uso de anticuerpos monoclonales**

El uso anticuerpos monoclonales como antagonistas del TNF que es el producto biológico más utilizado para controlar las respuestas inflamatorias características de diversas patologías dermatológicas, ha demostrado causar el desarrollo de lesiones en piel como su órgano blanco para reacciones secundarias para este tipo de productos, además de que su uso favorece que se presente mayor susceptibilidad de enfermedades autoinmunes, cáncer e infecciones como efectos adversos lo que conduce a la suspensión del tratamiento. Por tanto, se debe analizar la administración de estos productos aprovechando la experiencia del dermatólogo para determinar las ventajas terapéuticas del producto contra sus efectos secundarios [68].

## **DISCUSIÓN**

El avance del conocimiento de los procesos celulares, que van, desde la identificación de las moléculas de superficie y sus ligandos, que al ser activadas, generan la señales intracelulares que permiten la expresión de genes que conducen entre otras funciones a la supresión o activación del sistema inmunitario. Con esta premisa, se han desarrollado anticuerpos monoclonales (mAb) que poseen una elevada capacidad de unión específica a una gran cantidad de moléculas, gran afinidad y estabilidad y homogeneidad estructural, por estas razones, se ha propuesto su uso como posibles candidatos para la terapéutica y el diagnóstico.

Entre sus principales mecanismos de acción de los mAb se encuentran: a) Bloqueo de respuestas inhibiendo a los mediadores solubles (citocinas), b) Unión a antígenos tumorales para ser identificados y destruidos por células inmunocompetentes, c) Inducción de respuestas apoptóticas, d) Transporte de sustancias radioactivas o citostáticas y e) Potenciación de la respuesta inmune de linfocitos T por el reconocimiento de sus marcadores CD40 CD137, y CTLA-4 o de linfocitos B como el CD19 entre otros [69].

Gracias a esta diversidad de funciones y su alta especificidad, se han desarrollado varias estrategias metodológicas para obtener diversos diseños de mAb de diferente origen,

entre ellos: murinos, quiméricos, humanizados y completamente humanos para lograr evitar los posibles riesgos de inmunogenicidad que llevan a la pérdida de su actividad (neutralización) o bajar su permanencia en el organismo (aclaramiento). Y, aunque la terapéutica basada en mAb es un área en constante crecimiento, la tecnología recombinante ha permitido la obtención de moléculas cada vez más estables y menos inmunogénicas que se han utilizado en distintas áreas de la Medicina principalmente en hematología, oncología y enfermedades del sistema inmune [16] y, por ende la dermatología ha buscado en estos productos biológicos opciones terapéuticas a varias patologías hiperinflamatorias.

Sin embargo, a pesar de los grandes avances en ensayos clínicos y del uso de productos biofarmacéuticos en dermatología, la información a la fecha aún es incompleta e insatisfactoria ya que faltan estudios clínicos y aún existen muchas enfermedades dermatológicas sin este tipo de tratamientos, en parte porque estos productos no son eficientes, su costo es excesivo, presentan reacciones secundarias/adversas o debido a que su administración debe aplicarse por vía IV bajo supervisión médica.

## CONCLUSIÓN

Debido a que el nivel de evidencia experimental y clínica para el uso de anticuerpos monoclonales en varias patologías dermatológicas es muy bajo, la mayoría de estos productos biológicos no han sido aprobados por las instancias regulatorias por no contar con estudios controlados o por no demostrar la eficacia y seguridad requeridas, por lo que muy pocos son los anticuerpos monoclonales que aparecen en el Vademécum para uso dermatológico. De ahí la importancia de presentar los avances de los resultados de diferentes ensayos clínicos que podrían ser candidatos útiles en la terapéutica dermatológica. Sin embargo, el análisis costo-beneficio aunado a la creciente evidencia de resultados de los ensayos clínicos se espera que más adelante este tipo de productos sean considerados como opciones terapéuticas o en combinación con las terapias tradicionales en los que el tratamiento convencional fracasa o crea una morbilidad importante en los pacientes. Por tanto, se espera que el desarrollo y uso de estos productos biotecnológicos logre a futuro que el tratamiento de padecimientos dermatológicos permita alcanzar la medicina personalizada [70].

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. J.L. Sánchez-Carazo, Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **99**(2), 89-90 (2008). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)74629-5](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(08)74629-5)
2. F. De Mora, R. Torres, Medicamentos derivados de la biotecnología: ¿Qué son? Una perspectiva farmacológica e histórica, *Diagnóstico* (Perú), **49**(4), 149-157 (2010). URL: <https://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2010/oct-dic/149-158.html>
3. D. Chandler, A. Bewley, Biologics in Dermatology, *Pharmaceuticals*, **6**(4), 557-578 (2013). Doi: <https://doi.org/10.3390/ph6040557>
4. A. García-Merino, Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos, *Neurología*, **26**(5), 301-306 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.005>
5. M. Superson, K. Szmyt, K. Szymańska, *et al.*, Clinical application of monoclonal antibodies in targeted therapy, *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **17**(4), 338-346 (2019). Doi: <https://doi.org/10.15584/ejcem.2019.4.9>
6. G. Köhler, C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, **256**, 495-497 (1975). Doi: <https://doi.org/10.1038/256495a0>
7. N.P. Machado, G.A. Tellez, J.C. Castaño, Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas, *Infectio*, **10**(3), 186-197 (2006). URL: [https://www.revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/174/150](https://www.revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/174/150)
8. T.T. Hansel, H. Kropshofer, T. Singer, J.A. Mitchell, A.J.T. George, The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 325-338 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3003>
9. B. Casanova-Estruch, Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment, *Neurología*, **28**(3), 169-178 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2010.06.004>
10. M.L. Sánchez, Biofármacos, *ByPC*, **84**(3), 44-51 (2020). URL: <https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/23/177>

11. D.W. Scott, A.S. De Groot, Can we prevent immunogenicity of human protein drugs? *Annals of Rheumatic Diseases*, **69**(Suppl. 1), i72-76 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.117564>
12. C.M. Blattner, S.P. Chaudhari, J. Young III, J.E. Murasem A dermatologist guide to immunogenicity, *International Journal of Women's Dermatology*, **2**(3), 77-84 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.05.001>
13. R. Rivera, F. Vanaclocha, P. Herranz, ¿Es útil el estudio de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos en psoriasis? *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, **43**(1), 10-17 (2015). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2015/mc151c.pdf>
14. N.V. Sehgal, D. Pandhi, A. Khurana. Biologics in Dermatology: An integrated review. *Indian Journal of Dermatology*, **59**(5), 425-441 (2014). URL: [https://journals.lww.com/ijod/fulltext/2014/59050/biologics\\_in\\_dermatology\\_\\_an\\_integrated\\_review.1.aspx](https://journals.lww.com/ijod/fulltext/2014/59050/biologics_in_dermatology__an_integrated_review.1.aspx)
15. A.D. Oka, T.P. Vaidya, P. Potdar, Biologics in dermatology, *International Journal of Research in Dermatology*, **5**(4), 917-926 (2019). Doi: <http://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20194697>
16. M. Pellicer-Corbí, S.E. García-Ramos, P. García-Poza, F. Ramos-Díaz, S.M. Matoses-Asensio, Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales, *Ars Pharmaceutica*, **55**(1), 8-22 (2014). URL: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4278/4194>
17. S.M. Veilleux, H.N. Shear, Biologics in patients with skin diseases, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**(5), 1423-1430 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.012>
18. C.H. Smith, Z.Z.N. Yiu, T. Bale, *et al.*, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: A rapid update, *British Journal of Dermatology*, **183**(4), 628-637 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19039>
19. P. Chames, M. Van Regenmortel, E. Weiss, D. Bary, Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future, *British Journal of Pharmacology*, **157**(2), 220-233 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00190.x>

20. A. Villareal-Martínez, M. Gómez-Flores, J. Ocampo-Candiani, Agentes biológicos en el tratamiento de psoriasis, *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, **10**(3), 198-204 (2012). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2012/dcm123h.pdf>
21. J.M. Casanova, V. Sanmartin, R.M. Martí, M. Ferran, R.M. Pujol, M. Ribera, Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con etanercept, *Piel*, **24**(2), 105-113 (2009). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(09\)70337-5](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(09)70337-5)
22. A. Blauvelt, Ixekizumab: A new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to severe plaque psoriasis, *Expert Opinion on Biological Therapy*, **16**(2), 255-263 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1132695>
23. Y.Y. Syed, Ixekizumab: A Review in moderate to severe plaque psoriasis, *American Journal of Clinical Dermatology*, **18**, 147-158 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0254-4>
24. E. González-Guerra, Elección de fármaco biológico en psoriasis moderada-grave, Protocolo, *Más Dermatología*, **17**, 5-15 (2012). URL: <https://www.masdermatologia.com/PDF/0105.pdf>
25. D.P. Ruiz-Genaoa, G. Carretero, R. Rivera, *et al.*, Cambios en las tendencias de la prescripción y causas de la interrupción en los tratamientos biológicos indicados en la psoriasis durante los primeros 10 años. Datos obtenidos del registro español Biobadaderm, *Actas Dermo-Sifilográficas*, **111**(9), 752-760 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.008>
26. D. Simon, S. Hösl, G. Kostylina, N. Yawalkar, H.-U. Simon, Anti CD20 (rituzimab) treatment improves atopic eczema, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **121**(1), 122-128 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.016>
27. L.E. Sheinkoph, A.W. Rafi, L.T. Do, R.M. Katz, W.B. Klaustermeyer, Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study, *Allergy and Asthma Procedures*, **29**(5), 530-537 (2008). Doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3160>
28. S. Phipps, P. Flood-Page, A. Menizies-Gow, Y.E. Ong, A.B. Kay, Intravenous anti IL-5 monoclonal antibody reduces eosinophils and tenascin deposition in allergen-challenged human atopic skin, *Journal of Investigative Dermatology*, **122**(6), 1406-1412 (2004). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22619.x>

29. A. Jacobi, C. Antoni, B. Manger, G. Schuler, M. Hertl, Infliximab in the treatment of moderate or severe atopic dermatitis, *Journal of the American Academy of Dermatology*, **52**(3), 522-526 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.11.022>
30. S. Ferreira, T. Torres, Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica, *Actas Dermo-Sifilográficas*, **109**(3), 230-240 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>
31. M. Munera-Campos, J.M. Carrascosa, Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica, *Actas Dermo-Sifilográficas*, **111**(3), 205-221 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.11.002>
32. V.P. Vera-Giglio, J.P. Morales-Etcheverry, F. Valenzuela-Ahumada, Presente, futuro del tratamiento biológico y moléculas pequeñas en la dermatitis atópica, *Revista Chilena de Dermatología*, **37**(1), 12-18 (2021). URL: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/viewFile/363/402>
33. J.C. Aguillón, J. Contreras, A. Dotte, A. Cruzat, D. Catalán, L. Salazar, *et al.*, Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación, *Revista Médica de Chile*, **131**(12), 1445-1453 (2003). Doi: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872003001200013>
34. L. García-Valdés, J.F. Flores-Ochoa, R. Arenas, Hidrosadenitis supurativa. Parte II. Tratamiento en medidas generales, médico y quirúrgico, *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, **16**(1), 63-69 (2017). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm181j.pdf>
35. Consenso Nacional de Hidradenitis supurativa, Sociedad Argentina de Dermatología, *Guía de tratamiento 2019*, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. 28 p. URL: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Hidradenitis-Supurativa-2019-14112019.pdf>
36. A.P. Kaplan, K. Joseph, R.J. Maykut, G.P. Geba, R.K. Zeldin, Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **122**(3), 569-573 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.006>
37. R. Aguilera-Insunza. H. Correa, C. Díaz, M.A. Marinovic, F. Valenzuela, Guía clínica chilena de urticaria crónica espontánea, *Revista Médica de Chile*, **146**(11), 1334-1342 (2018). Doi: <http://doi.org/10.4067/S0034-98872018001101334>

38. J. Sánchez-Pérez, A. García-Diez, Pénfigo, *Actas Dermo-Sifilográficas*, **96**(6), 329-356 (2005). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(05\)73090-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(05)73090-8)
39. A. Alvarez-Abella, S. Martín-Sala, N.I. Figueras, A. Juglà, Tratamiento de los pénfigos, *Piel*, **27**(2), 90-97 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2011.07.013>
40. Sociedad Argentina de Dermatología, *Guía de manejo de los pénfigos 2020*, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2020. 54 p. URL: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Guias-de-manejo-de-penfigo-2020.-.pdf>
41. A. España, E. Ornilla, C. Panizo, Rituximab in dermatology, *Actas Dermo-Sifilográficas*, **104**(5), 380-392 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.04.002>
42. B.E. Strober, K. Menon, A. McMichael, *et al.*, Alefacept for severe alopecia areata: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Archives of Dermatology*, **145**(11), 1262-1266 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.264>
43. G. Kolde, H. Meffert, E. Rowe, Successful treatment of alopecia areata with efalizumab, *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, **22**(12), 1519-1520 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02665.x>
44. A. Gilhar, A. Keren, R. Paus, JAK inhibitors and alopecia areata, *The Lancet*, **393**(10169), 318-319 (2019). Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32987-8)
45. B.E. Cruz-Toledo, R. Tovar-Franco, L. Juárez-Navarrete, Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía, *Medicina Interna Mexico*, **27**(6), 609-615 (2011). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim116m.pdf>
46. D.B Roy, E.T. Conte, D.J. Cohen, The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **54**(3), s128-s134 (2006). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.058>
47. J.E. Mooij, D.C. van Rappard, J.R. Mekkes, Six patients with pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab, *International Journal of Dermatology*, **52**(11), 1418-1420 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05201.x>

48. F. Soto-Vilches, C. Vera-Kellet, Pioderma gangrenoso: terapias clásicas y emergentes, *Medicina Clínica* (Barcelona), **149**(6), 256-260 (2017). Doi: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.013>
49. A.E.R. Herfarth, D. Martínez-Ramos, J. Nomdedeu-Guinot, J.L. Salvador-Sanchis, Oxígeno hiperbárico como tratamiento adyuvante en el pioderma gangrenoso, *Cirugía Española*, **85**(5), 319-321 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2008.09.015>
50. P.M. Mancilla-Gudiel, R. Arenas, Pitiriasis rubra pilar: una revisión, *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, **18**(1), 53-60 (2020). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm201m.pdf>
51. Y.H. Zhang, Y. Zhou, N. Ball, M.-W. Su, J.-H. Xu, Z.-Z. Zheng, Type I pityriasis rubra pilaris: Upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **14**(4), 185-188 (2010). Doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09023>
52. H. Müller, C. Gattringer, B. Zelger, R. Höpfl, K. Eisendle, Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: Case report and review of the literature on biologic therapy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, **59**(5), S65-S70 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.037>
53. S. Roenneberg, T. Biedermann, Pityriasis rubra pilaris: Algorithms for diagnosis and treatment, *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, **32**(6), 889-898 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14761>
54. R. Ruiz-Villaverde, D. Sánchez-Cano, Successful treatment of type 1 pityriasis rubra pilaris with ustekinumab therapy, *European Journal of Dermatology*, **20**(5), 630-631 (2010). Doi: [10.1684/ejd.2010.1004](https://doi.org/10.1684/ejd.2010.1004)
55. D. Schuster, A. Pfister-Wartha, L. Bruckner-Tuderman, C.M. Schempp, Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with secukinumab, *JAMA Dermatology*, **152**(11), 1278-1280 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2016.3885>
56. M. Napolitano, D. Abeni, B. Didona, Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: A review of the literature, *Journal of the American Academy of Dermatology*, **79**(2), 353-359 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.036>

57. C.F. Gatti, P. Prah, P. Troielli, R. Schroh, Sarcoidosis: Un enfoque global, *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, **36**(4), 165-182 (2008). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2008/mc084b.pdf>
58. K.A. Wanat, M. Rosenbach, Case series demonstrating improvement in chronic cutaneous sarcoidosis following treatment with TNF inhibitors, *Archives of Dermatology*, **148**(9), 1097-1100 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1322>
59. C. Tuchinda, H.K. Wong, Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis, *Journal of Drugs in Dermatology*, **5**(6), 538-540 (2006). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16774106/>
60. A.M. Londoño-García, D.L. Hernández-Navarro, Enfermedad de Behçet, *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, **31**(3), 149-160 (2003). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2003/mc033b.pdf>
61. R. García-Palenzuela, J. Graña-Gil, M. Varela-Arias, M. Tovar-Bobo, Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria, *Semergen – Medicina de Familia*, **38**(1), 33-39 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2011.07.011>
62. L. Castello-Soccio, A.S. Van Voorhees, Long-term efficacy of biologics in dermatology, *Dermatologic Therapy*, **22**(1), 22-33 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.01213.x>
63. J.E. Graves, K. Nunley, M.P. Heffernan, Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2), *Journal of the American Academy of Dermatology*, **56**(1), e55-e79 (2007). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.07.019>
64. G. Sanclemente-Mesa, Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares, *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología*, **19**(4), 321-329 (2011). URL: <https://www.revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/353/329>
65. M.A. Calleja-Hernández, J.M. Martínez-Sesmero, B. Santiago-Josefat, Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, *Farmacia Hospitalaria*, **44**(3), 100-108 (2020). URL: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11280/11280esp>

66. M.M. Constantin, C.M. Cristea, T. Taranu, Stefana Bucur, T. Constantin, A. Dinu, M. Jinga, I.E. Nita, Biosimilars in dermatology: The wind of change (Review), *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**(2), 911-915 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7505>
67. H. Schellekens, Biosimilar therapeutics—What do we need to consider? *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*, **2**(Suppl. 1), i27-i36 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn177>
68. M.V. Hernández, M. Meineri, R. Sanmarti, Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *Reumatología Clínica*, **9**(1), 53-61 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.04.007>
69. B. Pérez-Suárez, Novedades en dermatitis atópica: ya están aquí los inhibidores de la JAK baricitinib y upadacitinib, *Más Dermatología*, **37**, 37-38 (2022). Doi: <https://doi.org/10.5538/1887-5181.2022.37.37>
70. E. Guevara-Sanginés, El desarrollo de los biotecnológicos en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, un camino hacia la medicina personalizada, *Dermatología Revista Mexicana*, **65**(1), 1-2 (2021). Doi: <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i1.5043>

## COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.E. Castrillón-Rivera, A. Palma-Ramos, J.I. Castañeda-Sánchez, El uso de anticuerpos monoclonales en dermatología, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **53**(1), 44-66 (2024). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v53n1.110799>