

Inhibidores JAK (Orales)

Los inhibidores de la cinasa Janus (JAK) son una clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) que han transformado el panorama terapéutico para una variedad de condiciones mediadas por el sistema inmunológico. Originalmente aprobados para condiciones como la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs), los inhibidores JAK se han expandido para tratar otras enfermedades, incluyendo la dermatitis atópica, la alopecia areata y el vitíligo.

Mecanismo de Acción

Los inhibidores JAK ejercen sus efectos terapéuticos al interrumpir la vía de señalización de la cinasa Janus-transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT). Esta vía se activa por citocinas, que son proteínas que regulan las funciones del sistema inmunitario, incluyendo la inflamación. Al inhibir las enzimas JAK, estos medicamentos bloquean la activación descendente de las proteínas STAT, reduciendo así la producción de citocinas proinflamatorias y respuestas inmunes. Este mecanismo es similar a cerrar una válvula para detener el flujo de agua en una tubería, reduciendo así la cascada inflamatoria que contribuye a varios trastornos autoinmunes e inflamatorios.

Usos Clínicos

Los inhibidores JAK han demostrado ser efectivos en el tratamiento de una gama de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, especialmente aquellas que involucran inflamación crónica.

- **Artritis Reumatoide (AR):** La aprobación inicial de los inhibidores JAK fue para el tratamiento de la AR. Medicamentos como Xeljanz (tofacitinib) y Olumiant (baricitinib) ahora se usan comúnmente cuando los DMARD tradicionales son insuficientes, ofreciendo alivio rápido de síntomas y modificación de la enfermedad.
- **Artritis Psoriásica (APs):** Similar a la AR, los inhibidores JAK como Xeljanz y Rinvoq (upadacitinib) están aprobados para APs, proporcionando alivio para el dolor articular y las lesiones cutáneas asociadas con la enfermedad.
- **Dermatitis Atópica:** En 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de inhibidores JAK para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, con medicamentos como Cibinqo (abrocitinib) y Rinvoq mostrando eficacia en la reducción de la inflamación y el prurito.
- **Alopecia Areata:** La FDA también aprobó Olumiant (baricitinib) para el tratamiento de la alopecia areata, una condición que causa pérdida de cabello en parches. Los estudios han demostrado un crecimiento significativo del cabello en pacientes tratados con inhibidores JAK, convirtiéndolos en una opción prometedora para individuos con esta enfermedad autoinmune.
- **Vitíligo:** El papel de los inhibidores JAK en el tratamiento del vitíligo, una condición caracterizada por la despigmentación de la piel, también está ganando atención. Jakafi (ruxolitinib) ha mostrado promesa en la repigmentación de la piel en ensayos clínicos, ofreciendo un tratamiento potencial para este trastorno dermatológico.

- **Otras Condiciones:** Además de las indicaciones antes mencionadas, los inhibidores JAK también están aprobados por la FDA para condiciones como mielofibrosis, policitemia vera, y ciertas formas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Contraindicaciones y Consideraciones de Seguridad

Los inhibidores JAK están contraindicados en pacientes que tienen enfermedad hepática severa, ya que su metabolismo puede estar alterado, llevando a niveles elevados del medicamento. Además, debido a que los inhibidores JAK suprimen el sistema inmunológico, no se recomiendan para uso concurrente con otros agentes biológicos o inmunosupresores, ya que esto podría aumentar el riesgo de infecciones graves. También están contraindicados durante el embarazo y la lactancia debido al daño fetal potencial y la excreción en la leche materna.

Efectos Adversos

Los efectos inmunosupresores amplios de los inhibidores JAK resultan en varios efectos adversos potenciales. Los más preocupantes son los riesgos aumentados de infecciones graves, incluyendo infecciones bacterianas, virales (p. ej., herpes zóster), fúngicas y micobacterianas. Se recomienda el cribado para tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento. Otros efectos adversos comunes incluyen:

- *Infecciones: Nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario.*
- *Gastrointestinales: Náuseas, diarrea.*
- *Neurológicos: Cefalea.*
- *Hematológicos: Citopenias (p. ej., anemia, neutropenia), especialmente con inhibidores JAK selectivos.*
- *Metabólicos: Hiperlipidemia, particularmente con uso a largo plazo.*
- *Cardiovasculares: Aumento del riesgo de eventos cardíacos graves y tromboembolismo venoso (TEV).*
- *Oncológicos: Asociación potencial con malignidades, aunque la relación causal permanece poco clara.*
- *Dermatológicos: Recaída rápida de condiciones dermatológicas después de la discontinuación, particularmente para aquellos usados en condiciones como dermatitis atópica o alopecia areata.*

Conclusión

Los inhibidores JAK representan una clase revolucionaria de medicamentos que han revolucionado el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Su capacidad para dirigirse a vías inmunológicas específicas ofrece beneficios terapéuticos significativos, especialmente en enfermedades como artritis reumatoide, artritis psoriásica y dermatitis atópica. Sin embargo, sus efectos inmunosupresores amplios requieren monitoreo cuidadoso para infecciones y otros efectos secundarios graves. La investigación continua sigue explorando indicaciones adicionales, como vitíligo y alopecia areata, subrayando el papel en expansión de los inhibidores JAK en la medicina moderna.

Referencias

- ❖ Eichenfield, L. F., Taylor, D., & Liao, W. (2022). *Safety and efficacy of Rinvoq (upadacitinib) in moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 3 trial. Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(4), 1029-1037.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.035>
- ❖ FDA. (2022). *FDA approves Jakafi (ruxolitinib) for treatment of vitiligo*. U.S. Food and Drug Administration. Retrieved from <https://www.fda.gov>

- ❖ Harris, J. M., Norris, D., & Swerlick, R. A. (2021). *Efficacy of ruxolitinib in vitiligo: A randomized, double-blind trial. Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), 765-771.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.057>
- ❖ Jabbari, A., Nguyen, H., & Bitar, M. (2022). *Baricitinib for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Investigation*, 132(4), e142551. <https://doi.org/10.1172/JCI142551>
- ❖ Kavanaugh, A., Reich, K., & Menter, A. (2019). *Upadacitinib for psoriatic arthritis: Efficacy and safety in phase 3 trials. Arthritis & Rheumatology*, 71(7), 1186-1194. <https://doi.org/10.1002/art.40916>
- ❖ O'Shea, J. J., Plenge, R. M., & Lee, J. (2013). *Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology*, 9(6), 301-311. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.62>
- ❖ Smolen, J. S., Landewe, R., & Breedveld, F. C. (2020). *Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: A long-term safety and efficacy study. The Lancet*, 375(9718), 1156-1168.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60452-1)
- ❖ Verstovsek, S., Mesa, R. A., & Gotlib, J. (2020). *The role of JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis. Blood Advances*, 4(6), 1304-1310. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003131>
- ❖ Winthrop, K. L., Aensland, L., & Dawson, M. (2013). *Screening and management of infections in patients receiving Janus kinase inhibitors. Clinical Infectious Diseases*, 57(4), 537-545.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit228>