

Inhibidores JAK (Tópicos)

Los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) representan una clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) que modulan el sistema inmunitario al interferir con vías de señalización específicas. Estos medicamentos, originalmente aprobados para condiciones como la artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y artritis idiopática juvenil (AIJ), se han expandido para incluir nuevas indicaciones para afecciones de la piel. Desde 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado los inhibidores JAK para el tratamiento de dermatitis atópica, alopecia areata y vitíligo, ampliando aún más su potencial terapéutico.

Mecanismo de Acción

Los inhibidores JAK se dirigen y bloquean la vía quinasa Janus-transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT), un mecanismo de señalización crítico involucrado en la regulación de las respuestas inmunitarias e inflamación. Las citoquinas, que son proteínas del sistema inmunitario, típicamente se unen a receptores que activan las enzimas JAK, llevando a la fosforilación de las proteínas STAT. Esta cascada finalmente promueve la expresión génica y la activación de procesos inflamatorios. Al inhibir las enzimas JAK, los inhibidores JAK bloquean esta cascada, reduciendo así la producción de citoquinas proinflamatorias y aliviando el daño tisular mediado por el sistema inmunitario. Este mecanismo ayuda a controlar la inflamación crónica en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Aplicaciones Clínicas

Los inhibidores JAK pueden administrarse tópicamente o por vía oral. Los inhibidores JAK tópicos, en particular, proporcionan una opción de tratamiento localizado para afecciones de la piel, ofreciendo alivio rápido de síntomas como picazón e inflamación. Estos medicamentos son especialmente útiles para tratar condiciones donde la afectación de la piel es significativa, y minimizan los efectos sistémicos típicamente observados con medicamentos orales.

- **Dermatitis Atópica:** Los inhibidores JAK tópicos como el Ruxolitinib (Opzelura) han sido aprobados para el tratamiento de dermatitis atópica leve a moderada, proporcionando un enfoque dirigido para controlar la inflamación y el prurito. Los estudios han demostrado que los inhibidores JAK tópicos son efectivos en mejorar los síntomas con absorción sistémica mínima..
- **Vitíligo:** El Ruxolitinib también ha sido aprobado para el tratamiento tópico del vitíligo no segmentario, un trastorno caracterizado por manchas de piel despigmentadas. Al inhibir la vía JAK-STAT, el ruxolitinib ha demostrado promover la repigmentación en pacientes con esta condición.
- **Dermatitis Crónica de las Manos:** El Delgocitinib (Corectim) está pendiente de aprobación por la FDA para el tratamiento de dermatitis crónica de las manos, ofreciendo una solución efectiva para pacientes con dermatitis persistente que afecta las manos.

Efectos Secundarios y Perfil de Seguridad

Los inhibidores JAK tópicos tienen un perfil de seguridad generalmente favorable, principalmente debido a su acción localizada. A diferencia de los inhibidores JAK sistémicos, que pueden impactar múltiples vías de señalización de citoquinas en todo el cuerpo, las formulaciones tópicas están diseñadas para minimizar la absorción sistémica, reduciendo así el riesgo de supresión inmunitaria generalizada y efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, el uso excesivo de tratamientos tópicos puede llevar a una mayor absorción, resultando potencialmente en efectos adversos.

- **Reacciones Locales:** Los efectos secundarios comunes asociados con los inhibidores JAK tópicos incluyen reacciones locales en el sitio de aplicación. Estas pueden incluir sensación de ardor, picazón e irritación. En algunos casos, se ha reportado infección en el sitio de aplicación, aunque esto es menos común comparado con las terapias sistémicas.
- **Efectos Sistémicos:** Los efectos secundarios sistémicos son raros cuando los inhibidores JAK tópicos se usan correctamente. Sin embargo, si se usan excesivamente o en grandes superficies corporales, puede haber un mayor riesgo de absorción sistémica. Esto podría llevar a efectos secundarios como una mayor susceptibilidad a infecciones y riesgo de supresión inmunitaria, que es una preocupación asociada con los inhibidores JAK sistémicos. Por lo tanto, la aplicación adecuada es crucial para minimizar estos riesgos.

Conclusión

Los inhibidores JAK tópicos representan un avance importante en el manejo de diversas condiciones dermatológicas e inflamatorias, tales como dermatitis atópica, vitiligo y dermatitis crónica de las manos. Estos medicamentos proporcionan un enfoque de tratamiento dirigido, permitiendo la aplicación directa del medicamento a las áreas afectadas mientras minimizan el riesgo de efectos secundarios sistémicos. A medida que la comprensión de los inhibidores JAK continúa evolucionando, se espera que estos tratamientos jueguen un papel creciente en el manejo de enfermedades mediadas por el sistema inmunitario con afectación significativa de la piel.

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>
- ❖ 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>
- ❖ Kawakami, T., Maeda, K., & Yamashita, M. (2020). *Clinical efficacy and safety of Delgocitinib (Corectim) in patients with chronic hand dermatitis: Results of a phase 3 trial in Japan. The Journal of Dermatology*, 47(3), 252-259. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15500>
- ❖ 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>
- ❖ 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>