



La Revolución JAK en Dermatología

The JAK Revolution in Dermatology

Ríos-Yuil, José Manuel*

* Médico Dermatólogo y Dermatopatólogo. Doctor en Investigación en Medicina, MSc. Inmunología, MSc. Parasitología, D. Micología. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Panamá, Universidad Latina de Panamá y Universidad Interamericana de Panamá. Presidente de la Asociación Panameña de Dermatología. Miembro de la Directiva del Colegio Iberoamericano de Dermatología. Caja de Seguro Social de Panamá, Clínica Hospital San Fernando y Town Center (Costa del Este). Email: clinicariosyuil@hotmail.com

Las enfermedades de la piel son muy frecuentes a nivel mundial y causan un considerable impacto económico en los sistemas de Salud. En el 2013, 84.5 millones de personas se atendieron por un problema de la piel en Estados Unidos costándole al sistema de salud más de 75 mil millones de dólares. Además, en el caso de enfermedades como psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata o vitiligo, el impacto no solo es económico, ya que causan un deterioro considerable en la calidad de vida, lo cual se asocia a pérdida de productividad y a mayor incidencia de depresión.

Nuestro entendimiento de estas cuatro enfermedades ha cambiado de manera dramática en los últimos años. Hasta hace poco, se consideraba que eran trastornos solamente cutáneos, por lo que el tratamiento con cremas, generalmente corticoides tópicos, era la terapia de elección. En la actualidad sabemos que eso era solo la punta del iceberg y que se trata de enfermedades mediadas inmunológicamente, en las que complejas redes de citocinas y sus respectivas vías de señalización intracelular interactúan para generar las alteraciones de la piel que podemos observar; pero también para producir un cuadro inflamatorio sistémico que en algunas de ellas se puede asociar a aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, a daño articular (artritis) y en otros órganos o a la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes.

Este entendimiento de que se trata de enfermedades sistémicas mediadas inmunológicamente, llevó a la necesidad de cambiar la manera en que las tratábamos farmacológicamente, por lo que

surgieron diversas generaciones de anticuerpos monoclonales (biológicos) de aplicación subcutánea o endovenosa, enfocados en inhibir las diversas citocinas involucradas, cada vez más específicos, más potentes y con menos efectos adversos, los cuales son tema para otro artículo.

Por otro lado surgió la idea de, ¿por qué en lugar de inhibir las citocinas extracelulares con anticuerpos monoclonales, no nos enfocamos en inhibir las vías de señalización intracelular a través de las que estas citocinas generan sus efectos? ¿Y si lo hacemos mediante el uso de medicamentos administrados vía oral? Es así como surgió la idea de inhibir la vía *Janus kinase / signal transducer and activation of transcription* (JAK-STAT) en el tratamiento de las enfermedades de la piel, ya que algunas de las principales citocinas pro-inflamatorias involucradas en la fisiopatología de la psoriasis (IL-12, IL-22, IL-23, interferones), dermatitis atópica (IL-4, IL-13), alopecia areata (IL-15, interferón gamma) o el vitiligo (interferón gamma) señalizan a través de esta vía.

Pero, ¿qué hace exactamente la vía JAK/STAT para estas citocinas? Como estas citocinas no pueden llegar al núcleo celular para ejercer su efecto directamente, se unen a sus receptores en la membrana celular, lo cual induce la fosforilación de moléculas intracelulares iniciando una cascada de señalización que culmina con la regulación de la transcripción de determinados genes en el núcleo. Las JAK son una familia de cuatro tirosincinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que se unen a la porción citoplasmática del

receptor de la citocina para actuar intracelularmente como transductores de la señal. Para esto se combinan entre sí de diversas maneras para formar distintas parejas (dímeros) que a su vez activan a las proteínas STAT que son las que se translocan al núcleo para regular la transcripción de los genes. De esta manera, cuando la citocina llega a la porción extracelular del receptor, lo activa, este fosforila a su respectivo dímero de JAK's que a su vez fosforila a las STAT para que entren al núcleo y modifiquen la transcripción de los genes blanco sin que la citocina haya tenido que entrar a la célula.

Es así como en septiembre de 2021 la FDA aprueba el primer inhibidor JAK (JAKi) para el tratamiento de una enfermedad de la piel, el ruxolitinib. El Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 que fue aprobado en 2021 en la presentación en crema aplicada dos veces al día para el tratamiento de dermatitis atópica leve a moderada. Los estudios clínicos demostraron que más del 50 % de los pacientes alcanzaba a tener la piel libre o casi libre de lesiones en un período de 8 semanas con una dramática reducción del prurito, el síntoma que más mortifica al paciente atópico, siendo esta reducción además muy rápida, al ser percibida incluso desde 12 horas después del inicio de la terapia. Un año después, a mediados de 2022, la FDA aprueba el ruxolitinib, para el tratamiento del vitiligo no segmentario, siendo esta la primera crema que la FDA aprueba para el tratamiento específico de esta enfermedad, lográndose en los estudios clínicos a la semana 24, una repigmentación del 75 % o más en la piel de la cara en un 30 % de los pacientes y en la piel de otras partes del cuerpo en un 20 % de los pacientes.

En el tratamiento de la dermatitis atópica, los JAKi también han cambiado el escenario. En la actualidad, la FDA ha aprobado dos inhibidores selectivos JAK1 administrados vía oral (Upadacitinib y Abrocitinib), ambos disponibles en Panamá para el uso en pacientes de 12 años o más con dermatitis atópica moderada a severa. El Upadacitinib, en estudios clínicos ha logrado que los pacientes perciban la piel más limpia en períodos tan cortos como dos semanas, sintiendo una reducción muy rápida del prurito incluso en dos días. En el caso del Abrocitinib, los estudios clínicos revelan que luego de 12 semanas tomando la dosis más alta de la medicina, el 38 % de los pacientes tenía la piel limpia o casi limpia y 55 % tenía considerablemente menos prurito.

En el tratamiento de la alopecia areata, el baricitinib, un inhibidor selectivo JAK1 y JAK2 administrado vía oral también disponible

en Panamá, se ha convertido en la primera terapia específica aprobada por la FDA para el tratamiento de las formas severas de esta enfermedad. Alrededor de un tercio de los pacientes con alopecia areata severa mostraron algo de recuperación del pelo, con frecuencia lográndose coberturas superiores al 80 % de la piel cabelluda y ayudándolos también a recuperar cejas y pestañas. Cabe destacar que el baricitinib también está aprobado por la EMA (Europa) para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa en adultos.

En cuanto a la psoriasis, el Deucravacitinib, un inhibidor de la TYK2, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa como una tableta diaria. Los estudios clínicos han demostrado que alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron PASI 75 en la semana 16. Estos resultados son menos potentes que los que se pueden lograr con los biológicos anti-IL-17 y anti-IL-23 pero son buenos para ser una medicación oral. En el caso de la artritis psoriásica, el upadacitinib y el tofacitinib están aprobados para su tratamiento.

¿Y los efectos adversos? Pues como en toda medicina que suprime al sistema inmunológico hay un riesgo aumentado de infecciones y de neoplasias. Los efectos adversos son mayormente leves como resfriados, bronquitis, infecciones de oído, infecciones urinarias, cefalea y náuseas; sin embargo, en estudios sobre el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, una población con características distintas a los pacientes dermatológicos, se ha encontrado un riesgo aumentado de infarto, eventos cerebrovasculares, cáncer, trombosis e infecciones severas como tuberculosis o neumonía. Por esto, la FDA decidió extender esta advertencia para todos los medicamentos miembros de esta clase. En realidad, gran parte de estos efectos adversos se pueden prevenir seleccionando apropiadamente al paciente según sus comorbilidades y realizando previamente un panel completo de laboratorios.

En resumen, los JAKi's han llegado para revolucionar el tratamiento de las enfermedades de la piel, siendo en algunas de ellas los primeros tratamientos específicamente dirigidos a tratar su fisiopatología y, en otras, han llegado como una alternativa por vía oral para su tratamiento.

Dr. José Manuel Ríos Yuil, MD, MSc, PhD.

Director / Editor

Revista Médica de la Caja de Seguro Social