



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CÁTEDRA DE REUMATOLOGÍA

INHIBIDORES JAK

DOCENTE

Dra. Mónica Caiza

CURSO

8vo "A"

INTEGRANTES

- Moya Escobar Christopher Gabriel
- Ñauñay Siza Melany Samantha
- Paz Baquerizo Angie Marian



Introducción



Las cinasas Janus (JAK) son proteínas que participan en la señalización de citocinas cruciales para la respuesta inmune. Sus inhibidores (JAKi), disponibles en formulaciones orales y tópicas, se utilizan para tratar diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes como artritis reumatoide, lupus, psoriasis y ciertos trastornos hematológicos. A diferencia de los tratamientos biológicos, los JAKi tienen estructuras químicas más simples y pueden administrarse por vía oral, lo que facilita su uso. Su aplicación clínica varía según la región, y su uso se sigue investigando para múltiples enfermedades.

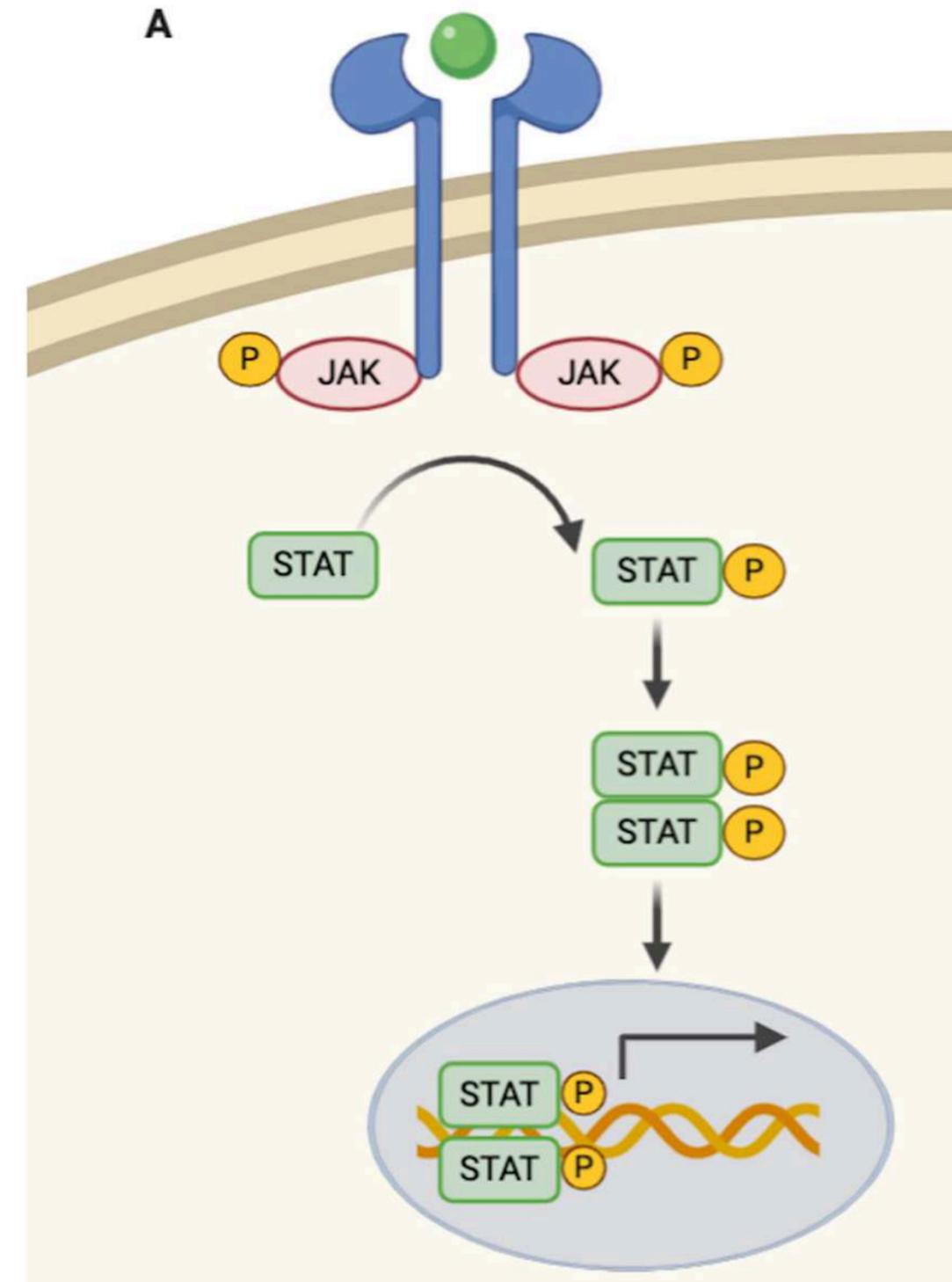


Función de las cinasas Janus en la señalización mediada por receptores

Las cinasas Janus (JAK) pertenecen a una familia de proteínas tirosina cinasas (TYK) que facilitan la señalización celular.

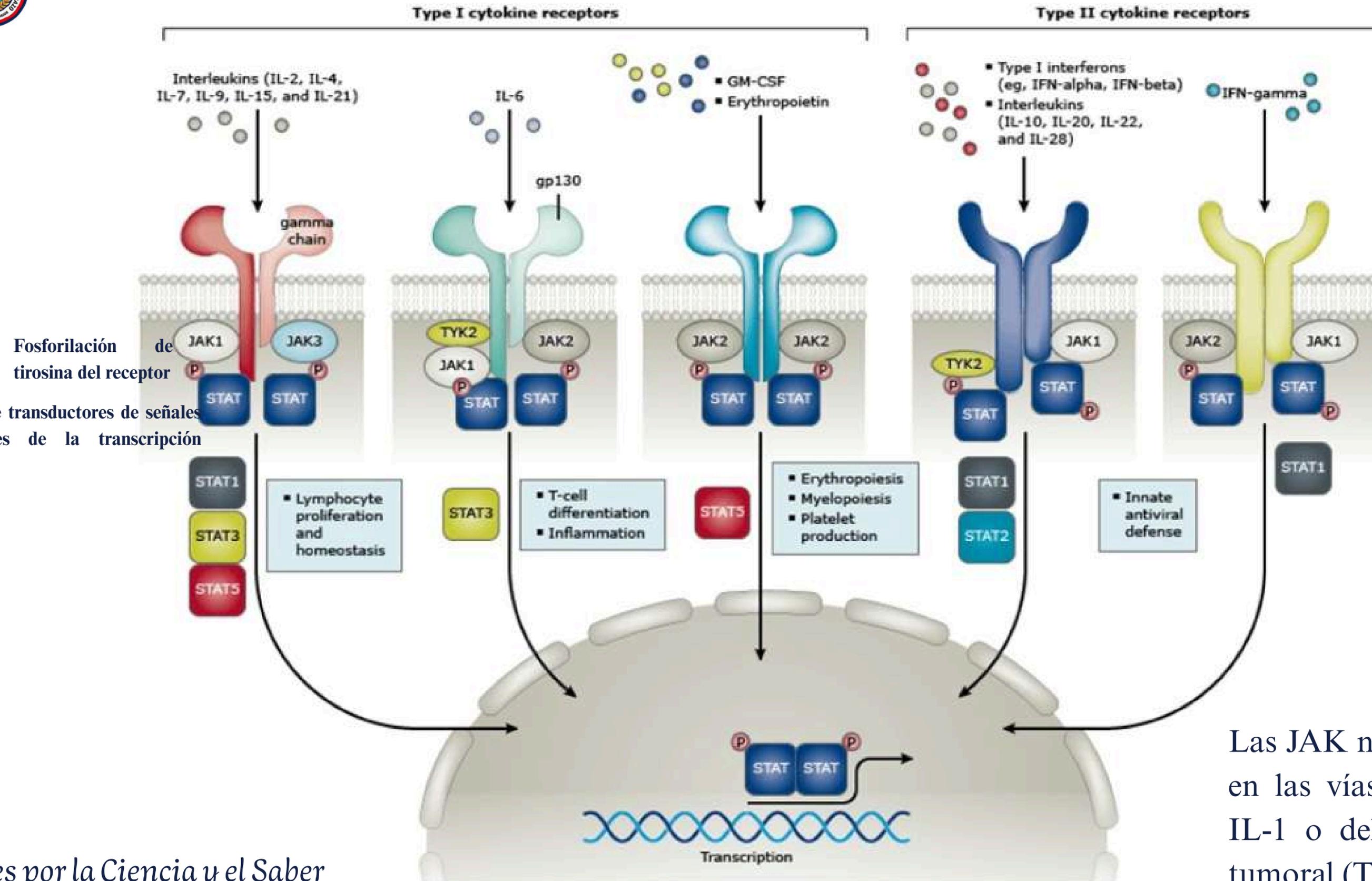
Muchos de los principales receptores que desencadenan la activación de las células inmunitarias se activan mediante la fosforilación de proteínas, mediada por las proteínas TYK.

Las JAK son proteínas TYK intracitoplasmáticas que se unen a la región citoplasmática de los receptores transmembrana de citocinas y promueven la transducción de señales.





Overview of JAK-STAT signaling in host defense and cellular homeostasis





Mecanismo de acción

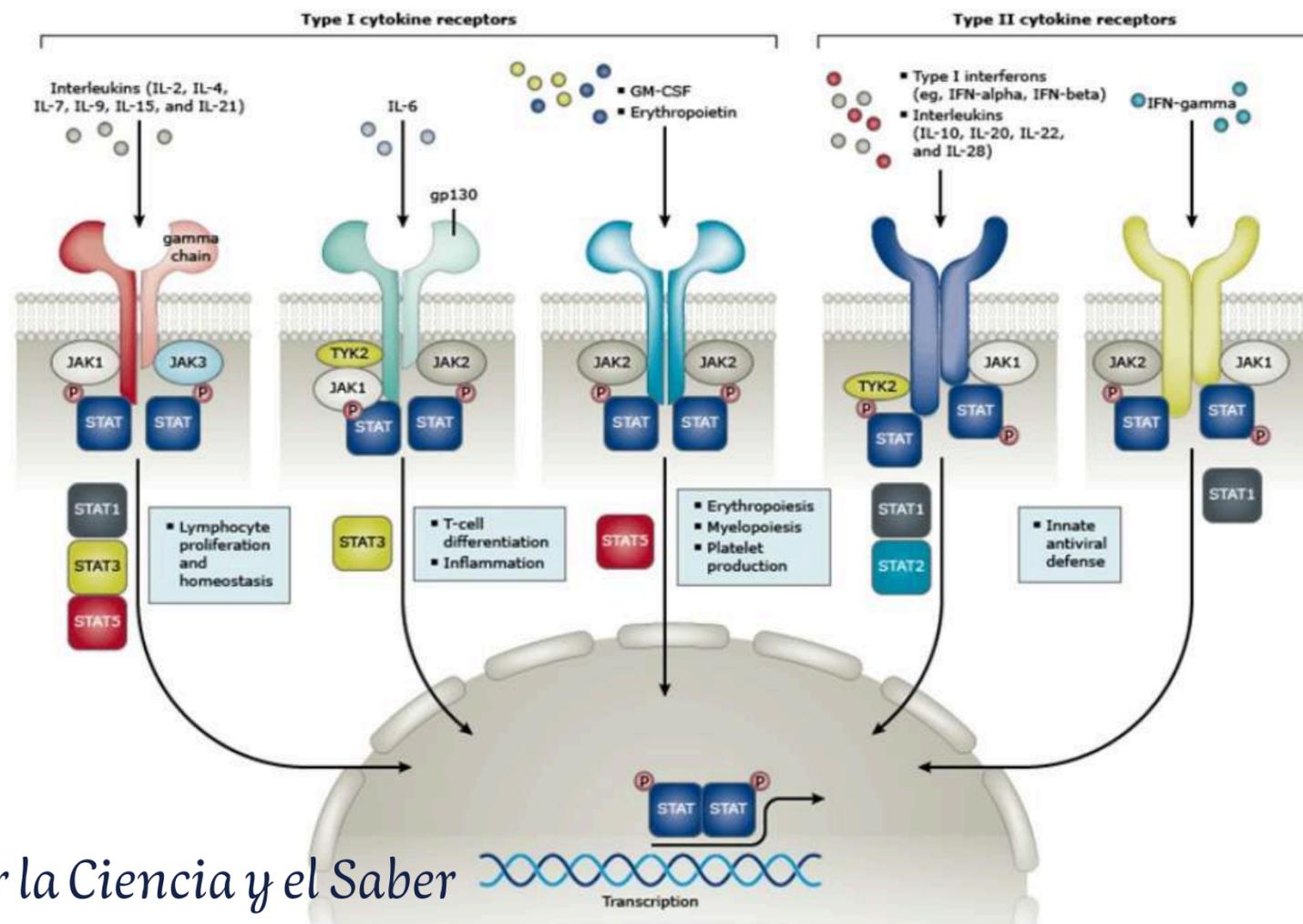
Efectos mediados por la inhibición de la señalización de IL-6

- Explica en parte su eficacia clínica
- Efectos secundarios, como la neutropenia y la hiperlipidemia

Selectividad de los inhibidores de la cinasa Janus para cinasas Janus específicas

- Tofacitinib , baricitinib y peficitinib son considerados inhibidores pan-JAK
- Upadacitinib se considera un inhibidor altamente selectivo de JAK1 pero también inhibe JAK2 y la tirosina cinasa (TYK)
- Filgotinib es un inhibidor altamente selectivo de JAK1

Overview of JAK-STAT signaling in host defense and cellular homeostasis



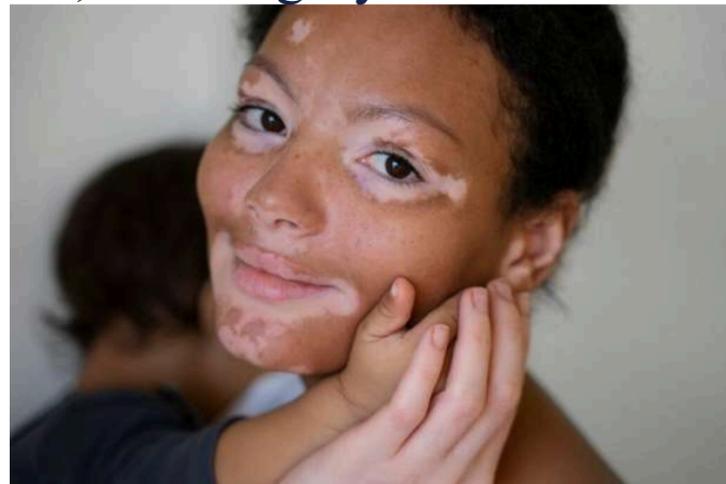


Indicaciones terapéuticas

Artritis inflamatoria de diversos tipos, tanto en adultos como en niños, y en enfermedades autoinflamatorias



Las enfermedades mediadas por células T, como la alopecia areata, el vitíligo y la dermatitis atópica



Trastornos mediados por la producción de interferón (IFN) (interferonopatías)

Interferonopatias

Dra. Angelica Del Valle Pirela

↓

- Chiblain lesions
Necrotizing vasculitis
- Interstitial lung disease
- Panniculitis lipodystrophy
- Familiar Polyarthritis JIA-like
- Early thrombotic events

+ multiple SLE like-autoantibodies diseases specific feactures



Tofacitinib

Inhibe reversiblemente JAK1 y JAK3 in vitro y en menor medida inhibe JAK2 y TYK2

Comprimidos de liberación inmediata y prolongada, así como en solución oral

Indicaciones:

- La AR
- Artritis psoriásica (APS)
- Espondilitis anquilosante (EA)
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
- Colitis ulcerosa

Posología: 5 y 11 mg BID



Precio Ecuador:

- 21.78\$ C/U (5mg)
- 41.65\$ (11mg)



Baricitinib

Inhibe reversiblemente JAK1 y JAK2, inhibe moderadamente TYK2 y solo moderadamente JAK3

Se administra por vía oral en comprimidos.

Indicaciones:

- Uso tras el fracaso de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (csFAME) en pacientes con AR.
- Interferonopatías
- Alopecia areata
- Defectos de ganancia de función en el transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1)

Posología: 2 y 4mg BID



Precio Ecuador:

- 41.65\$ C/U



Upadacitinib

Selectividad in vitro para JAK1

Se administra como una tableta oral

Indicaciones:

- La AR
- Artritis psoriásica (APS)
- Espondilitis anquilosante (EA)
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ)
- Colitis ulcerosa
- Dermatitis atópica
- Enfermedad de Crohn

Posología: 15 mg en una formulación de liberación prolongada de 24 horas.



Precio Ecuador:

- 59.30\$ C/U



Otros agentes

Filgotinib

- Inhibidor altamente selectivo de JAK1
- Artritis reumatoidea
- Menor riesgo de herpes zóster

Peficitinib

- Inhibidor de JAK
- Biodisponible por vía oral y de administración una vez al día
- Tratamiento de pacientes con AR con respuesta insuficiente a los FAME, incluido el metotrexato

Ruxolitinib

- Inhibidor de JAK1/2
- Se administra por vía oral en comprimidos
- Presentación tópica para el tratamiento de la dermatitis atópica y el vitíligo
- Interferonopatías y defectos de STAT





Otros agentes

Abrocitinib

- Inhibidor de JAK1 Artritis reumatoidea
- Tratamiento de la dermatitis atópica en adultos y adolescentes
- Se administra típicamente por vía oral una vez al día

Ritlecitinib

- Inhibidor de JAK
- Tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes

Agentes en investigación

- **Deucravacitinib** ,
 - Inhibidor selectivo de TYK2 que se está investigando para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) y el lupus eritematoso sistémico





PRECAUCIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO

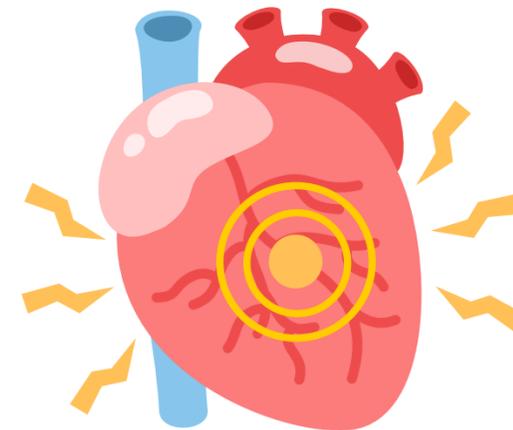
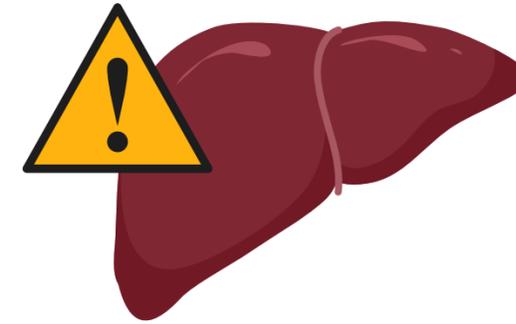
Realizar una evaluación antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de JAK

Antecedentes médicos

- Trombosis, factores de riesgo cardiovascular y neoplasias malignas

Pruebas de laboratorio

- Hemograma completo
- Pruebas de función hepática (ALT-AST)
- Perfil lipídico
- Pruebas de embarazo
- Detección de tuberculosis latente
- Detección de hepatitis B

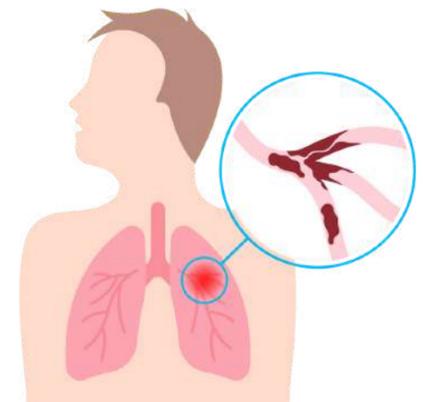




RESTRICCIONES

Se debe evitar el inicio del tratamiento

- Recuento absoluto de linfocitos (RAL) basal <500 células/mm³
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000 células/mm³
- Hemoglobina basal <8 g/dl
- Tratamiento concurrente con otros FAMEb
- Pacientes con enfermedades tromboembólicas y cardiovasculares





INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

- **Tofacitinib**

Rifampicina → Potente inductor del CYP3A4 → disminuyen los niveles de tofacitinib.

Ketoconazol → Potente inhibidor del CYP3A4 → aumentan los niveles de tofacitinib.

- **Upadacitinib**

Rifampicina → Potente inductor del CYP3A4 → disminuyen los niveles de upadacitinib.

- **Baricitinib**

Probenecid → Inhibidor OAT3 → aumento de los niveles séricos de baricitinib.

- **Filgotinib**

Inhibidores CES2: Fenofibrato, carvedilol, diltiazem, simvastatina → pueden aumentar los niveles de filgotinib





EFECTOS ADVERSOS

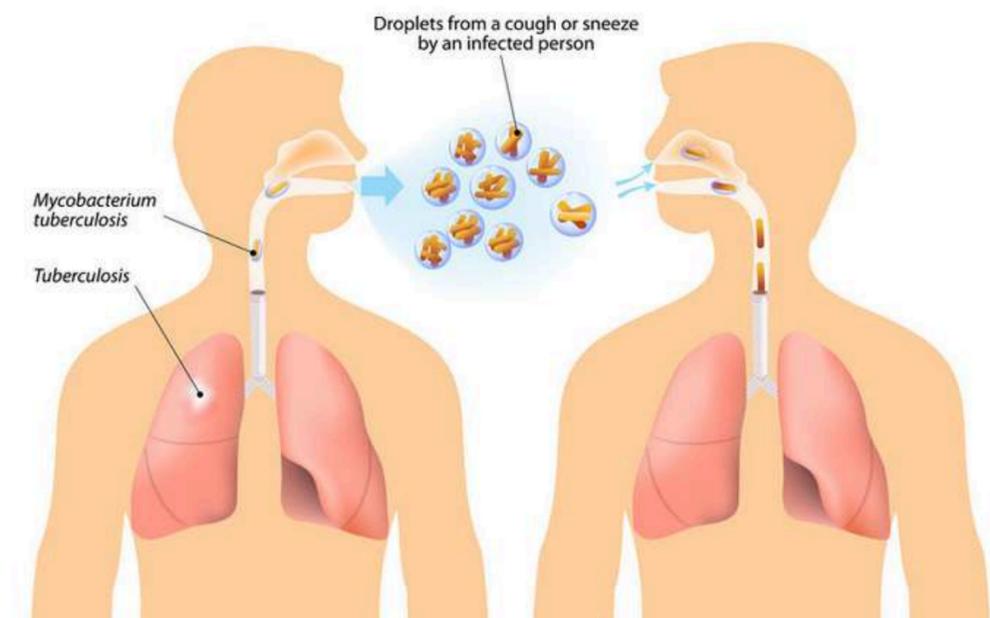
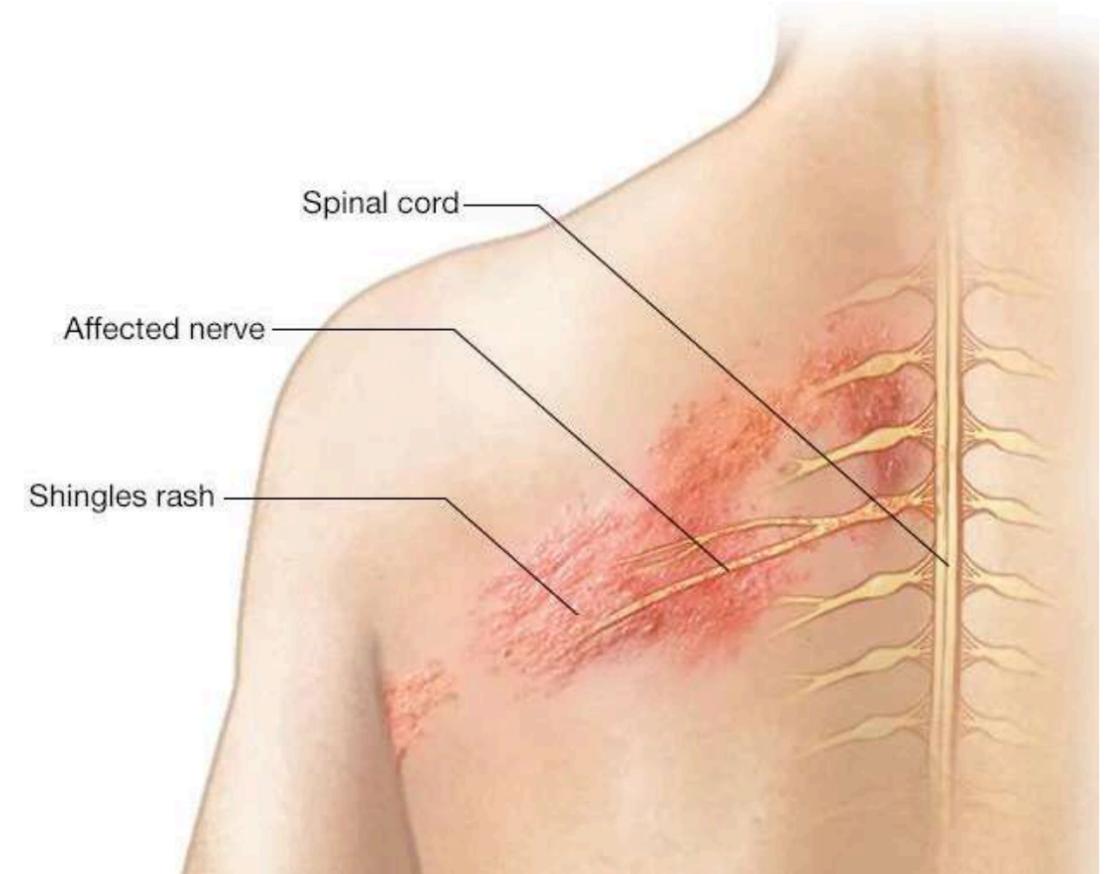
Infección

- **Herpes Zóster:**

- Con tofacitinib, se reportaron infecciones por herpes zóster a una tasa de 3,4 por 100 pacientes-año.
- Glucocorticoides junto con inhibidores de JAK parece aumentar aún más la incidencia de herpes zóster.

- **Tuberculosis:**

- Incidencia de 0,1 a 0,22 por 100 pacientes-año.

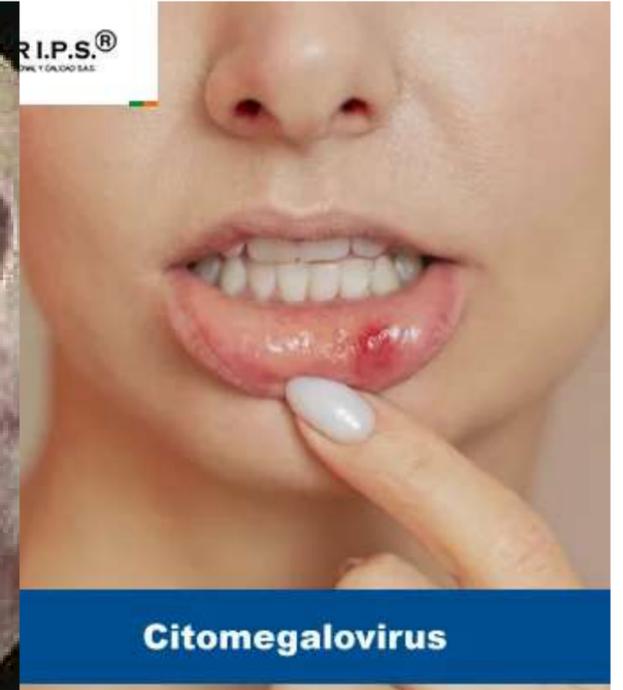




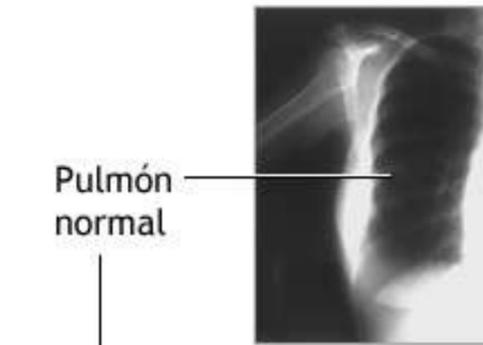
EFFECTOS ADVERSOS

• Infecciones Oportunistas:

- Incidencia de 0,1 a 0,3 por 100 pacientes-año.
- **Ejemplos:** herpes zóster multidermatomal, candidiasis esofágica, pneumocystis, citomegalovirus (CMV) e infecciones criptocócicas



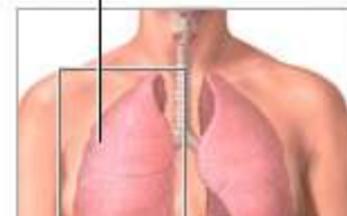
Citomegalovirus



Pulmón normal



Infección de los pulmones por *Pneumocystis carinii*

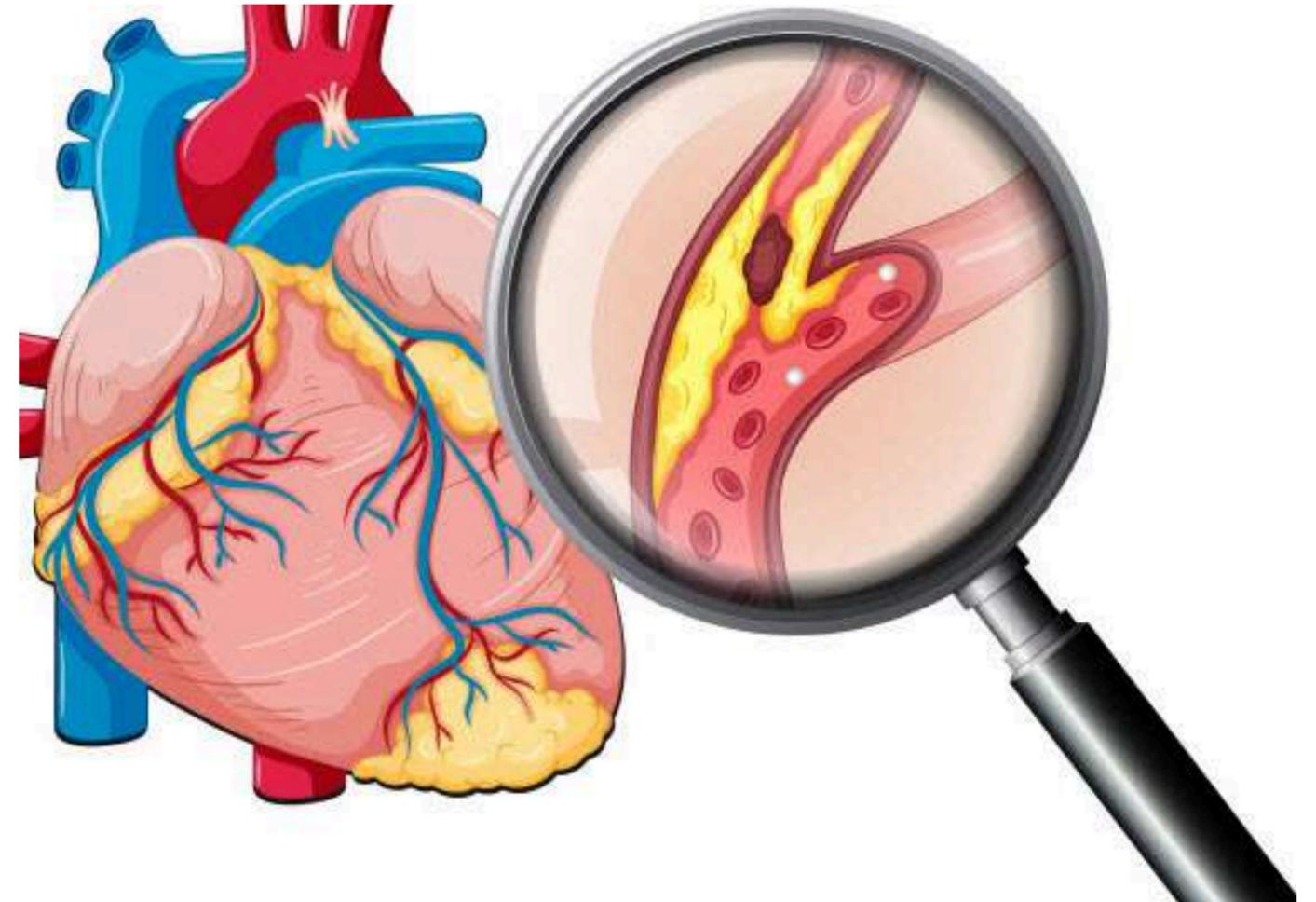




EFECTOS ADVERSOS

Cardiovascular

- **Dislipidemia:**
 - Elevaciones en el colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (10-20% de casos).
- **Cardiovascular y cerebrovascular:**
 - Puedan estar asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores
 - Tofacitinib

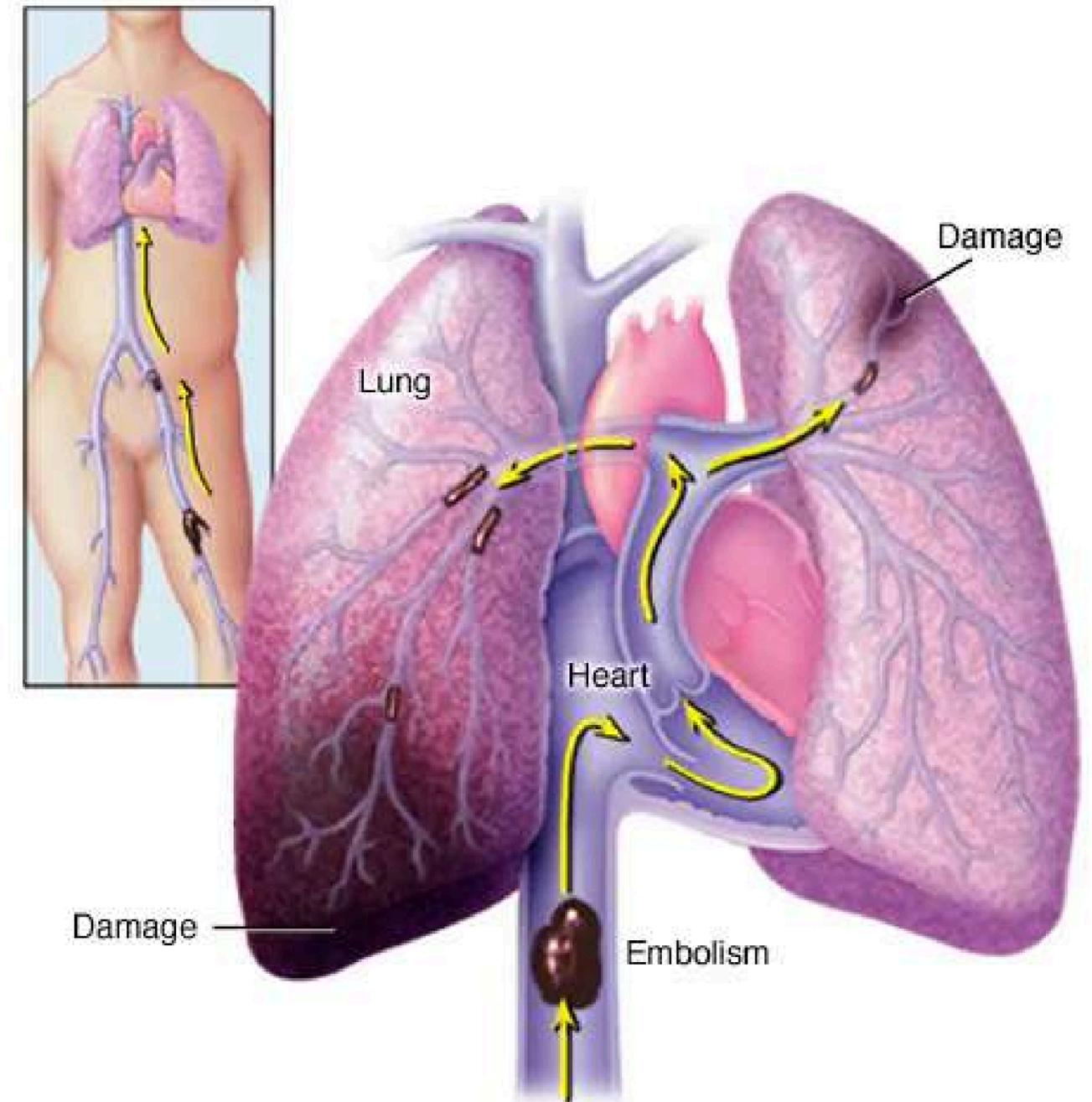




EFECTOS ADVERSOS

Eventos tromboembólicos venosos

- Especialmente embolia pulmonar.
- Tofacitinib o baricitinib.
- **Otros Factores de Riesgo:**
 - Edad avanzada
 - Índice de masa corporal elevado (≥ 35 kg/m²)
 - Antecedentes de tromboembolia venosa previa o enfermedad pulmonar crónica.





EFECTOS ADVERSOS

Malignidad

- Asociados con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer.
- Baricitinib, tofacitinib y upadacitinib menor aumento en las malignidades en comparación con metotrexato y adalimumab.
- **Factores de Riesgo:**
 - Pacientes con antecedentes o mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica



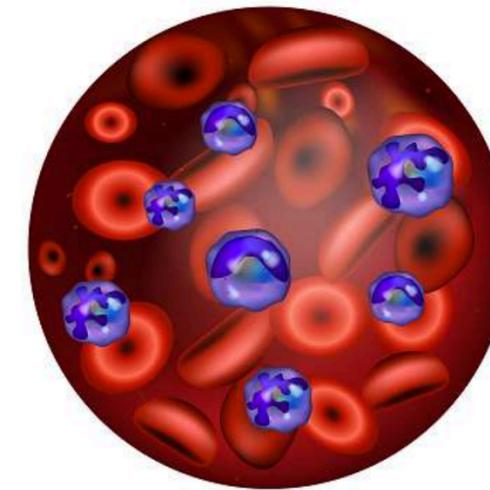


EFECTOS ADVERSOS

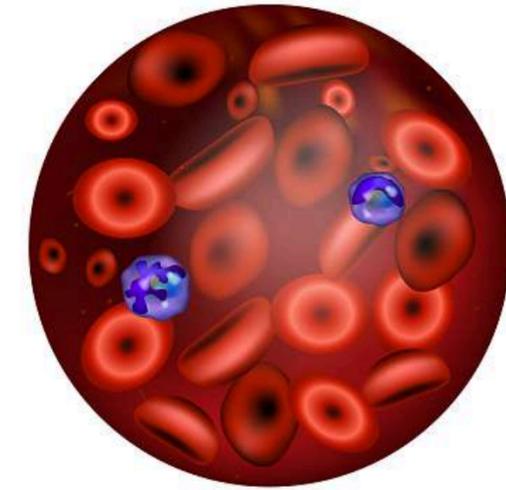
Hematológico

El tto debe interrumpirse temporalmente en un recuento absoluto de neutrófilos <1000 células/mm³, un recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm³ o una hemoglobina <8 a 9 g/dL

- **Neutropenia:** Neutropenia de grado 3/4 poco frecuente y sin asociación con un mayor riesgo de infección.
- **Linfopenia**
 - Inhibición de JAK3.
 - Tofacitinib: Linfopenia de grado 4



NORMAL

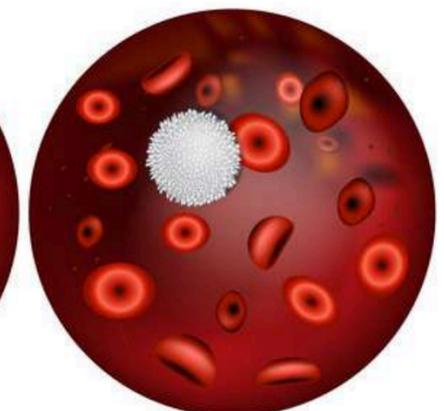
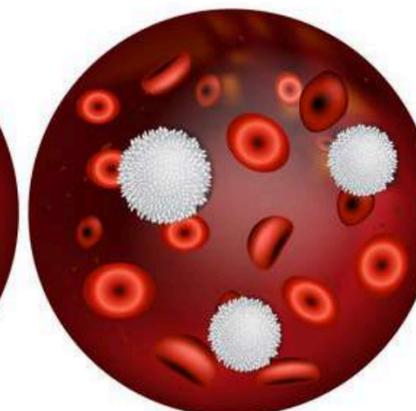
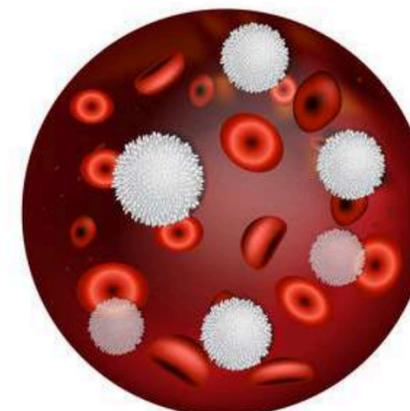


NEUTROPENIA

↑ Leukocytosis

Normal leukocytes
in blood

↓ Leukopenia





Gastrointestinal

- **Enzimas hepáticas elevadas:**
 - Elevación de las transaminasas
 - Particularmente cuando se combina con metotrexato.
- **Síntomas gastrointestinales y perforación del tracto gastrointestinal:**
 - Náuseas
 - Tofacitinib: Diarrea
 - Incidencia de aprox. 0.1 por 100 pacientes-año.
 - **Evitarse:** Antecedentes de diverticulitis





Conclusiones

Los inhibidores de JAK han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes gracias a su acción específica sobre las vías de señalización intracelular. Su eficacia y rápida acción los convierten en una alternativa valiosa frente a terapias convencionales. Sin embargo, su uso requiere un monitoreo adecuado debido al riesgo de infecciones, alteraciones hematológicas y otros efectos adversos. Por ello, su indicación debe individualizarse, valorando siempre el balance entre beneficios y riesgos en cada paciente.





Bibliografía

Cohen, S., & Reddy, V. (2025). Overview of the Janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders. UpToDate. Recuperado el 2 de mayo de 2025, de <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-janus-kinase-inhibitors-for-rheumatologic-and-other-inflammatory-disorders>