

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Vía JAK-STAT e inhibidores JAK

JAK-STAT pathway and JAK inhibitors

Carla Minaudo¹

RESUMEN

La vía JAK-STAT (Janus kinasas) es una cadena de traducción de señales intracelulares que se activa a través de los receptores de citoquinas I y II.

Mediante esta vía ejercen sus efectos diversas moléculas de importancia en dermatología: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, INF- α e INF- β , entre otras. También es la señal intracelular de hormonas como la prolactina y la hormona del crecimiento.

La inhibición de distintos componentes de esta vía se utiliza como terapéutica en las enfermedades reumatológicas y, cada vez más, en las afecciones cutáneas.

Los inhibidores JAK surgieron en la práctica médica hace aproxima-

damente 11 años con el ruxolitinib y, poco después, con el tofacitinib. En la actualidad, se dispone de varias moléculas aprobadas y muchas otras en etapa experimental.

En este artículo se desarrollarán la organización intracelular y las funciones de la vía JAK-STAT con sus variantes principales relacionadas con las enfermedades inmunomediadas, así como las características más relevantes de los inhibidores JAK.

Palabras clave: JAK-STAT, inhibidores JAK, enfermedades cutáneas inmunomediadas.

Dermatol Argent. 2022; 28(2): 55-62

ABSTRACT

The JAK-STAT (Janus kinase) pathway is an intracellular signal transduction chain that is activated through cytokine I and II receptors.

Through this pathway, several molecules of importance in dermatology exert their effects: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, INF- α and INF- β , among others. It is also the intracellular signal for hormones such as prolactin and growth hormone.

The inhibition of different components of this pathway is used as therapeutics in rheumatological diseases and an increasing number of skin pathologies.

JAK inhibitors emerged in medical practice approximately 11 years ago, with ruxolitinib and soon after tofacitinib. Currently, there are several approved molecules and many others in the experimental stage.

This article will develop the intracellular organization and functions of the JAK-STAT pathway with its main variants related to immune-mediated diseases, as well as the most relevant characteristics of JAK inhibitors.

Key words: JAK-STAT, JAK inhibitors, immune-mediated skin diseases.

Dermatol Argent. 2022; 28(2): 55-62

¹ Médica Dermatóloga
Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Minaudo

E-mail: carlaminaudo2@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 14/2/2022

Fecha de trabajo aceptado: 10/5/2022

Conflicto de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la vía JAK-STAT se produjo entre 1989 y 1994¹. Andrew Wilks *et al.* la denominaron JAK por analogía con la historia de Janus, el dios romano de dos caras. Este dios se representa con dos caras que observan lados contrarios, al tiempo que JAK tiene dos dominios de transferencia de fosfato con función antagonista: uno tiene actividad de tirosina-quinasa y el otro regula de forma negativa la actividad quinasa del primero².

La función de JAK-STAT está relacionada con procesos biológicos de proliferación, diferenciación y apoptosis celulares, regulación inmune y hematopoyesis. Algunas enfermedades humanas se relacionan con disfunciones en esta vía, por ejemplo, las mutaciones con ganancia de función de JAK2 están involucradas en la patogenia de la policitemia vera, la trombocitosis esencial y la mielofibrosis. La pérdida de función de JAK3 provoca el síndrome de hiper-IgE³.

En las enfermedades inmunomediadas existe un desbalance en la diferenciación linfocitaria hacia Th1, Th2 o Th17 que provoca la ruptura de la homeostasis inmunitaria, con efecto proinflamatorio. Esta diferenciación es orquestada por distintas citoquinas que actúan a través de la JAK-STAT⁴.

En 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el ruxolitinib –primer inhibidor JAK (JAKinib)– para el tratamiento de la mielofibrosis. De forma progresiva, surgieron nuevos JAKinib con aplicaciones en enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoide (AR). En lo que concierne a la dermatología, se ha aprobado el uso de los JAKinib para el tratamiento de la dermatitis atópica y la alopecia areata (AA), y su posible aplicación en otras dermatosis⁵.

VÍA JAK-STAT

La vía de señalización JAK-STAT está compuesta por tres elementos principales: un receptor de citoquinas, las proteínas JAK y las proteínas STAT.

JAK es una familia de proteínas-quinasa compuesta por cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK3 se expresa principalmente en las células hemopoyéticas, mientras que JAK1 y 2, y TYK2 son ubicuas⁶.

Asimismo, en los seres humanos se descubrieron siete diferentes STAT: STAT1 a 5, STAT5B y STAT6³.

El receptor de citoquinas es una proteína transmembrana que tiene dos cadenas (monómeros) ubicadas cercanas en la superficie de la célula. Cada monómero tiene asociada una proteína JAK en su segmento intracelular. Cuando una citoquina se une a su receptor específico, las cadenas de este se unen y se forma un dímero. Las JAK se acercan entre sí, y se fosforilan a sí mismas y al receptor. La fosforilación facilita el

reclutamiento y anclaje de dos proteínas STAT, que también son fosforiladas por JAK. Las dos STAT fosforiladas se unen entre sí y conforman un dímero que se disocia del receptor, se traslada al núcleo celular, se une a secuencias de ADN específicas y regula la transcripción con activación de la expresión de determinados genes, es decir que las STAT funcionan como factores de transcripción (Figura 1)^{3,7}.

En el momento de la dimerización del receptor, cada una de las JAK se va a dimerizar con un miembro de su misma familia. La asociación suele ser de dos variantes distintas, aunque JAK2 puede unirse a otra JAK2. Las combinaciones son: JAK1 se puede unir a JAK2, JAK3 y TYK2, pero no a sí misma; JAK2 se puede unir a JAK1, a otro JAK2 o TYK2 y no se une a JAK3; JAK3 se une solo a JAK1, y TYK2 se une a JAK1 y JAK2⁵.

A través de la vía JAK-STAT se transcribe la señal de un gran número de citoquinas y hormonas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, INF- α e INF- β , prolactina y hormona del crecimiento, entre otras) que tienen receptores específicos para ellas. Sin embargo, hay un número limitado tanto de JAK (solo 4 tipos) como de STAT (7 variedades). Por eso, los distintos JAK y STAT no son específicos y se asocian a más de un receptor. Debido a ello, el bloqueo de un subtipo de JAK afecta la función de varias citoquinas al mismo tiempo. Esto puede tener utilidad clínica, aunque también puede dar lugar a efectos indeseados (Figura 2)^{7,8}.

Implicancia de la vía JAK-STAT en las enfermedades inmunomediadas

La diferenciación de linfocitos T *naïve* en T *helpers* (Th) se produce luego de la presentación antigénica mediada por citoquinas que actúan en la vía JAK-STAT⁹.

En respuesta a la citoquina involucrada, la diferenciación celular puede virar hacia Th1, Th2 o Th17. Gracias al balance entre estas tres variantes Th, junto con la acción de las células T reguladoras (Treg), se mantiene la homeostasis inmunitaria (Figura 3)⁴.

La diferenciación a TH1 es mediada por INF- γ con su receptor (INFR), e IL-12 y su receptor (IL-12R) con activación de JAK^{1/2} y STAT^{1/4}; INF- γ la inicia e IL-12 la perpetúa. Esta cascada culmina con la activación del factor Tbet. Este factor potencia la síntesis de INF- γ y regula de forma negativa la vía Th2, al suprimir a GATA3^{4,9}.

La Th2 se activa a través de IL-4 y 13 y su receptor IL-4R α que estimulan a JAK^{1/3} y STAT6, que en el núcleo activa al factor GATA3. El resultado es la activación y proliferación de linfocitos T CD4+, la

promoción de linfocitos Treg, la diferenciación Th2 y Th9, la generación de NK y la inhibición de la vía Th1, Th17, y de linfocitos B, entre otros¹⁰.

Por su parte, la diferenciación en Th17 potencia a los linfocitos que producen IL-17, con función inmune contra infecciones bacterianas extracelulares, del mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea y que están involucrados en la patogenia de las enfermedades autoinmunes. La cascada depende de IL-6, JAK^{1/2} y TYK2, STAT3 y la activación del factor de transcripción ROR γ t. La IL-23 mantiene los linfocitos Th17 de memoria⁹⁻¹¹.

Además de estos tres tipos de Th, en las enfermedades inmunomediadas existen otros subtipos Th de interés. Por ejemplo: Th22, promovido por IL-23, de importancia en AR, psoriasis, lupus y otras, tiene un receptor más complejo con una vía de señalización múltiple que involucra otras vías de señalización además de JAK-STAT: MAPK y PI3K-AKT mTOR¹². Por su parte, los Th9 que secretan IL-9 relacionada con la fisiopatogenia de la alergia y la inflamación (p. ej., AR, psoriasis y lupus) *in vitro* podrían ser una diana de los JAKinib, ya que actúan vía JAK-STAT¹³.

INHIBIDORES JAK

Los JAKinib interfieren de forma selectiva en los sitios de unión del ATP (adenosina-trifosfato) de JAK, e impiden su autofosforilación y activación, por lo que suprimen la cascada de señales de la vía JAK-STAT¹⁴.

Los JAKinib no son medicamentos biológicos. Estos últimos son anticuerpos monoclonales y receptores solubles que neutralizan citoquinas específicas o sus receptores de membrana; son moléculas de gran tamaño que deben administrarse en forma parenteral y, dada su naturaleza biológica, su vida media es prolongada y pueden ser inmunogénicos⁷.

En cambio, los JAKinib pertenecen al grupo de las pequeñas moléculas, que son medicamentos sintéticos. Penetran en el citoplasma y regulan la señalización celular por medio de la inhibición de las quinasas o las fosfodiesterasas. Además, se administran por vía oral, tienen vida media corta y no generan inmunidad. Incluso, pueden administrarse en forma tópica porque penetran la barrera epidérmica¹⁴.

En la Tabla 1 se resumen los principales JAKinib, su diana, vía de administración, aplicaciones aprobadas por entidades regulatorias y uso compasivo (*off label*)⁵.

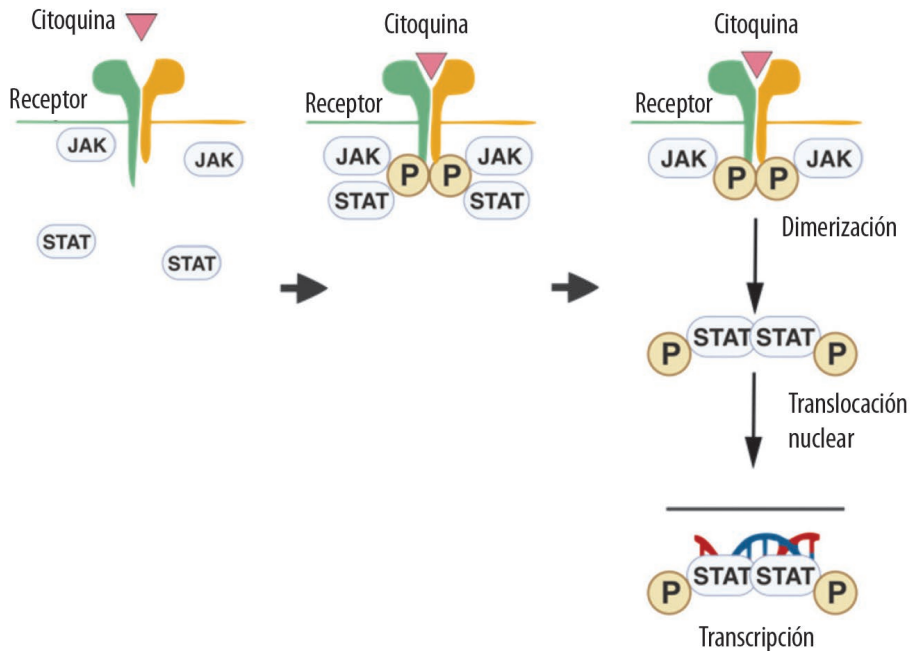


FIGURA 1: Activación de la vía JAK-STAT. Véase la explicación en el texto. Adaptada de referencia 7.

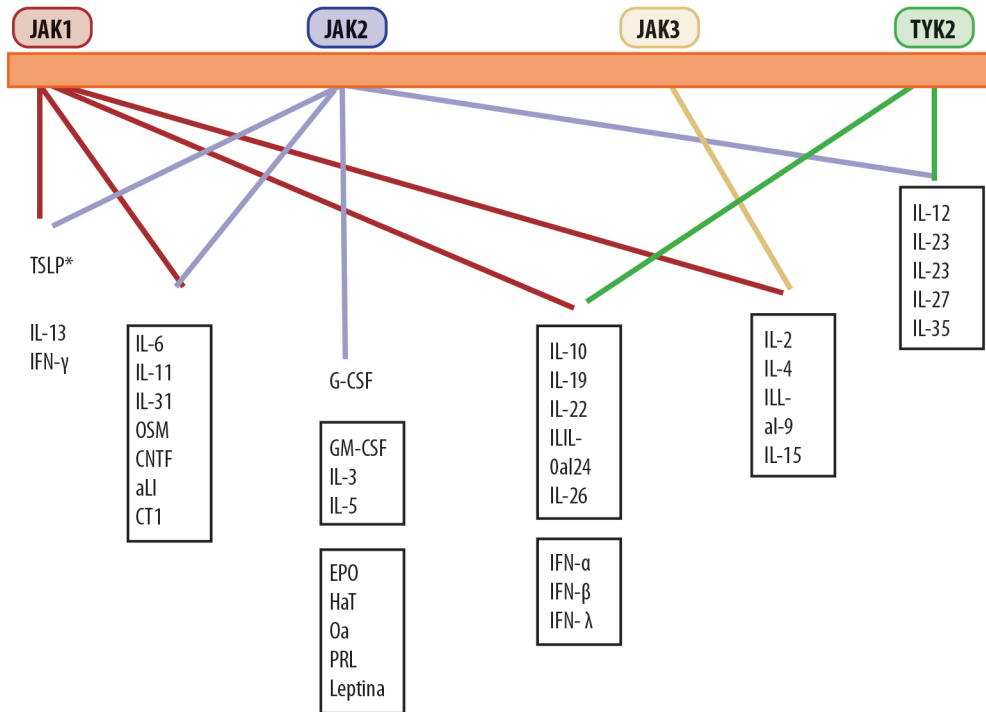


FIGURA 2: Se observan las múltiples citoquinas que ejercen sus efectos a través de los inhibidores JAK y cómo el bloqueo de JAK puede impedir la señal de varias citoquinas a la vez. Adaptada de referencia 7.

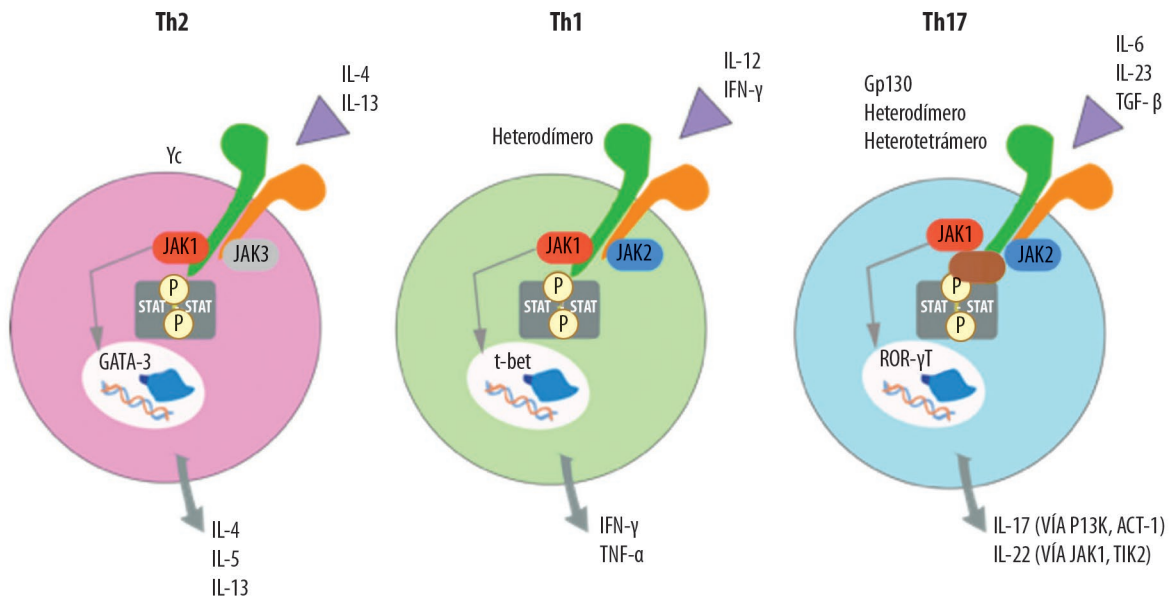


FIGURA 3: Esquema de la activación mediante JAK de la respuesta Th1, Th2 y Th17. Véase la explicación en el texto. Adaptada de referencia 9.

JAKi (nombres comerciales)	Diana	Vía de administración	Aprobación original	Aplicaciones potenciales en dermatología
Tofacitinib (Ataxa®, Intrart®, Janvax®, Klaxon®, Rofek®, Terfanib®, Tofax®, Tolvar®, Xeljanz®)	>JAK1 JAK3 <JAK2 y TYK2	Oral Tópica*	AR (FDA 2012) ArPS (FDA 2017) Artritis idiopática juvenil poliarticular (FDA 2020) Colitis ulcerosa (FDA 2018)	Psoriasis AA DA Vitiligo Hidradenitis supurativa Liquen plano Dermatomiositis Sarcoidosis cutánea Granuloma anular generalizado Pioderma gangrenoso
Ruxolitinib (Jakafi®=oral. Disponible en Argentina) (Opzelura®=tópico. No disponible en el país)	JAK1 y JAK2	Oral Tópica*	Mielofibrosis (FDA 2011) Policitemia vera (FDA 2014) Enfermedad de injerto contra huésped (FDA 2019) Tópico para vitiligo en mayores de 12 años (FDA 2012)	Psoriasis (tópico) AA (tópico/oral) DA (tópico) Vitiligo (oral) Dermatomiositis (oral) Lupus cutáneo (oral) Enfermedad de injerto contra huésped (oral)
Baricitinib (Olmiant®)	JAK1 y JAK2	Oral	AR (FDA 2018/ANMAT 2019) DA (ANMAT 2021) AA (FDA 2022)	Psoriasis Lupus cutáneo
Abrocitinib (Cibinqo®)	JAK1	Oral	DA (ANMAT 2022)	Psoriasis DA
Upadacitinib (Rinvoq®)	JAK1	Oral	AR (FDA 2019) ArPS (FDA 2021) DA (FDA/ANMAT 2022)	DA Psoriasis
Filgotinib (Jyseleca®) (No disponible en Argentina)	JAK1	Oral	AR (Aprobado por el Ministerio de Salud de España 2021. No FDA (no ANMAT))	Psoriasis
Delgocitinib (Corectim®) (No disponible en Argentina)	Pan JAK	Tópico	DA (Japón 2021)	Eccema de manos Psoriasis AA
Peficitinib (Smyraf®) (No disponible en Argentina)	Pan JAK >JAK3	Oral	AR (Japón 2019)	Psoriasis

*JAKi tópicos: no se dispone de formas comerciales en el país.

AR: artritis reumatoide; ArPS: artritis psoriásica; AA: alopecia areata; DA: dermatitis atópica.

TABLA 1: Principales JAKinib, su diana, vía de administración, aplicaciones aprobadas y usos *off label*. Adaptada de referencia 5.

EFFECTOS ADVERSOS

En general, los JAKinib tienen un perfil de riesgo-beneficio aceptable, con predominio de efectos adversos leves a moderados; la mayoría, infecciones respiratorias altas, urinarias y gastrointestinales⁵.

Los de primera generación, como el ruxolitinib, el baricitinib y el tofacitinib, son poco selectivos e inhiben diferentes JAK, lo cual podría llevar a un mayor riesgo de efectos adversos, aunque esto todavía no está universalmente aceptado. Por el contrario, los de segunda generación, como el upadacitinib y el abrocitinib, bloquean de forma exclusiva un solo miembro de la familia

JAK, por lo que afectan la señalización de un rango más estrecho de citoquinas^{5,8}.

La inhibición de JAK2 interfiere en la eritropoyesis, la mielopoyesis y la activación plaquetaria, por lo que aumenta el riesgo de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Como el ruxolitinib es el inhibidor JAK2 más potente, se relaciona con mayor inmunosupresión⁵. Sin embargo, se describió también para el tofacitinib en pacientes tratados con AR, con un descenso del recuento de neutrófilos de entre 1,0 y 1,5 × 10³/L. El recuento de linfocitos también disminuye un 10%

aproximadamente. Ambos se producen desde las 4 semanas de tratamiento y se normalizan al suspender la medicación¹⁵.

Por su parte, la inhibición de JAK1 se ha asociado a un incremento en los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, aunque se normalizan al cabo de 1-3 meses. También se puede observar un incremento transitorio de los niveles de enzimas hepáticas, CPK y creatinina, reversibles tras la suspensión del fármaco¹⁶.

El acné es un efecto adverso frecuente. Se observó en pacientes tratados con tofacitinib para la AA, pero también con otros JAKinib¹⁷.

En los últimos tiempos se describieron efectos adversos poscomercialización que no habían sido advertidos en los ensayos clínicos.

Los datos más recientes provienen de un estudio que analizó 126.815 denuncias de efectos adversos con los tres primeros fármacos autorizados: ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib (indicados en distintos tipos de patologías, incluida la DA) en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Allí se registró un aumento significativo del riesgo de contraer infecciones virales (herpes e influenza), fúngicas y micobacterianas. El herpes zóster es una complicación conocida de los JAKinib. En esta revisión se encontraron numerosos informes de casos. El riesgo de infecciones se relacionó con la mayor edad y la exposición a los glucocorticoides. En esta investigación se detectó un aumento del riesgo trombótico, de inflamaciones articulares y de neoplasias cutáneas para los tres fármacos evaluados, y de perforación intestinal para el tofacitinib¹⁸.

Otro estudio que alertó sobre el riesgo trombótico, cardiovascular y de cáncer fue el *Oral Rheumatoid Arthritis Trial* (ORAL). Se trata de un estudio de farmacovigilancia promovido por la FDA y el laboratorio Pfizer para el control de la eficacia y seguridad del tofacitinib. Es un ensayo prospectivo, de no inferioridad, que comparó a pacientes con AR tratados con tofacitinib versus los tratados con anti-TNF. Los pacientes ingresados eran > 50 años y tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

El estudio comenzó en 2014. En 2019 se detectó un incremento de la frecuencia de tromboembolia pulmonar y mayor mortalidad general en los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 10 mg dos veces/día. Esto motivó que se obligue al laboratorio fabricante a colocar una advertencia en el prospecto (*boxed warning*) y actualmente la única dosis autorizada por la FDA es la de 5 mg dos veces/día^{19,20}. En 2021, se sumó la misma advertencia para el baricitinib y el upadacitinib, que comparten el mecanismo de acción²¹.

Este efecto adverso puede deberse a un desbalance de citoquinas de acción protrombótica con las de acción fibrinolítica y a la alteración de la función plaquetaria secundaria al bloqueo de la vía JAK-STAT⁸.

Los primeros datos del estudio ORAL revelaron que el efecto tromboembólico es potenciado por: edad > 65, enfermedad o factores de riesgo cardiovascular, episodios tromboembólicos previos, tratamiento con hormonas sexuales o antidepresivos, y tabaquismo²².

Además, cuanto mayor en edad es el individuo, es posible que existan mutaciones de JAK dependientes de la edad que pueden resultar protrombóticas⁸.

En el estudio de Setyawa *et al.* se analizó el registro FAERS de 2010-2019 (efectos adversos informados a la FDA) y se confirmó el riesgo tromboembólico de los JAKinib; incluso, se halló un riesgo significativamente elevado de trombosis de la vena porta con la administración del ruxolitinib²³.

En el estudio ORAL, además del riesgo trombótico, se incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares y de cáncer, en especial de pulmón, así como la mortalidad general¹⁹.

De modo resumido, los datos del estudio ORAL son: a) eventos trombóticos/10.000 personas por año (ppa) 32 con tofacitinib contra 20/10.000 ppa con anti-TNF; b) eventos cardiovasculares mayores (MACE) 91/10.000 ppa con tofacitinib contra 73/10.000 con anti-TNF; c) cáncer de pulmón 23/10.000 ppa con tofacitinib contra 13/10.000 con anti-TNF¹⁹.

La comunidad dermatológica se cuestiona si los riesgos mencionados podrían deberse a la enfermedad de base como AR, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis psoriásica, pero no están claramente definidos en psoriasis cutánea, DA, AA y otras enfermedades inmunomediadas. No queda claro si se pueden extrapolar los datos sobre pacientes con AR y aplicar esos riesgos a pacientes jóvenes y sin antecedentes como muchos de los que padecen AA o dermatitis atópica²².

Hasta aclarar mejor los riesgos para cada JAKinib y los diferentes contextos clínicos, se sugiere considerar el balance de riesgos y beneficios, y no prescribir esta clase de medicamentos (o tomar extremas precauciones) a los pacientes de edad avanzada, fumadores actuales o pasados, o con otros factores de riesgo cardiovascular o cáncer (excepto el cáncer cutáneo no melanoma tratado con éxito). Es necesario aconsejar a los pacientes y reservar este tipo de fármacos para los casos en los cuales haya fracasado el tratamiento con anti-TNF^{21,22}.

BIBLIOGRAFÍA

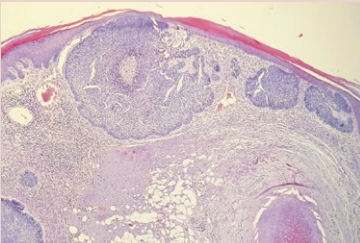
- Hu XLJ, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:402.
- Jiménez GA, Vélez Hoyos A, Buchelli Ibarra N. Mitología griega y romana asociada con algunos términos en patología. *Patología.* 2020;58:1-11.
- Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:406-413.
- Wan YY, Flavell RA. How diverse-CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol.* 2009;1:20-36.
- García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:503-515.
- Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210.
- Damsky W, Peterson D, Ramseier J, Al-Bawardy B, et al. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:814-826.
- Kotyla PJ, Engelmann M, Gienza-Stokłosa J, Wnuk B, et al. Thromboembolic adverse drug reactions in Janus Kinase (JAK) inhibitors: Does the inhibitor specificity play a role? *Int J Mol Sci.* 2021;22:2449.
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2342.
- Wan YY. GATA3: a master of many trades in immune regulation. *Trends Immunol.* 2014;35:233-242.
- Wan YY, Flavell RA. How diverse-CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol.* 2009;1:20-36.
- Jiang Q, Yang G, Xiao F, Xie J, et al. Role of Th22 cells in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021;12:688066.
- Chakraborty S, Kubatzky KF, Mitra DK. An Update on interleukin-9: From its cellular source and signal transduction to its role in immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2113.
- Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:133-145.
- Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology. Current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:648-658.
- Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, et al. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(Suppl 2):II24-II30.
- Alharthi S, Turkmani MG, AlJasser MI. Acne exacerbation after tofacitinib treatment for alopecia areata. *Dermatol Reports.* 2022;14:9396.
- Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2022;12:7140.
- Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL, McMaster, et al. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open.* 2022;8:e002236.
- Ozdede A, Yazıcı H. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:1766.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. December 7, 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death> [Consultado: mayo 2022].
- Elmariah SB, Smith JS, Merola, JF. JAK in the [Black] Box: A dermatology perspective on systemic JAK inhibitor safety. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:427-431.
- Setyawan J, Azimi N, Strand V, Yarur A, et al. Reporting of Thromboembolic Events with JAK Inhibitors: Analysis of the FAERS Database 2010-2019. *Drug Saf.* 2021;44:889-897.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

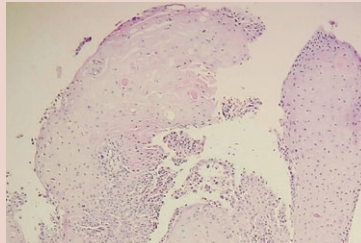
★ Piense en: CONDRODERMATITIS NODULAR DEL HÉLIX y elija una opción

María Julia Boulet, María Florencia Aguerre y Laura Cantú Parra

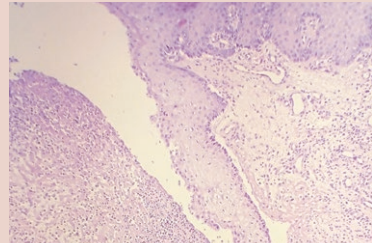
Servicio de Dermatología, Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina



Hombre de 66 años.
Antecedente: múltiples carcinomas basocelulares.



Hombre de 68 años.
Sin antecedentes.



Mujer de 71 años.
Sin antecedentes.

Las respuestas en pág. 96

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Las mutaciones de la vía JAK-STAT se relacionan con alguna de las siguientes enfermedades:
- A- Artritis reumatoide.
 - B- Policitemia vera.
 - C- Psoriasis.
 - D- Vitiligo.
- 2) Las proteínas JAK:
- A- Forman dímeros de un componente JAK+ un STAT y migran al núcleo.
 - B- Tienen más de 20 isoformas.
 - C- En su estructura hay un fragmento de regulación negativa de la función quinasa.
 - D- JAK3 es ubicua.
- 3) Las proteínas JAK:
- A- Son receptores de citoquinas.
 - B- Interactúan en forma exclusiva con los receptores de citoquinas de clase II.
 - C- Son proteínas de membrana.
 - D- Se unen a receptores de membrana.
- 4) Los JAKinib:
- A- Son medicamentos biológicos de pequeño tamaño.
 - B- Pueden administrarse por vía subcutánea.
 - C- Impiden el efecto de varias citoquinas a la vez.
 - D- No se absorben por la piel.
- 5) ¿En qué paciente es más seguro administrar JAKinib?
- A- Paciente masculino de 60 años, HTA y tabaquista, con dermatitis atópica severa.
 - B- Paciente mujer de 30 años con psoriasis cutánea articular que no responde al metotrexato.
 - C- Paciente con alopecia areata y antecedente de síndrome antifosfolípido.
 - D- Paciente con antecedente de cáncer de pulmón.
- 6) ¿Qué efectos adversos de los JAKinib son los más frecuentes?
- A- Trombosis venosa profunda.
 - B- Riesgo de neoplasias.
 - C- Acné.
 - D- Perforación intestinal.
- 7) Los JAKinib:
- A- Son muy inmunogénicos.
 - B- Están aprobados por vía oral en el vitiligo.
 - C- Interactúan en forma directa con STAT.
 - D- Son proteínas sintéticas.
- 8) ¿Cuál de los siguientes es un JAKinib de segunda generación?
- A- Ruxolitinib.
 - B- Upadacitinib.
 - C- Baricitinib.
 - D- Tofacitinib.
- 9) Los JAKinib están aprobados en dermatología para:
- A- Psoriasis cutánea severa.
 - B- Vitiligo generalizado.
 - C- Granuloma anular.
 - D- Dermatitis atópica severa.
- 10) Los JAKinib:
- A- Bloquean el sitio de unión al ATP de la proteína STAT.
 - B- Bloquean otras vías además de JAK-STAT.
 - C- Son anticuerpos anti-JAK.
 - D- Tienen vida media corta.

Respuestas correctas Vol. XXVIII, N.º1, 2022

1. D / 2. C / 3. B / 4. A / 5. D / 6. A / 7. D / 8. C / 9. A / 10. D

PERLAS

Federico Pastore

Médico Dermatólogo y Legista.

Médico de Planta de Dermatología, Hospital Dr. Enrique Tornú.

Jefe del Servicio de Dermatología, Instituto César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS CON 5-FLUOROURACILO

El tratamiento de las queratosis actínicas con 5-fluorouracilo (5-FU) al 5% genera reacciones cutáneas de diferente intensidad.

Se empleó 5-FU tópico dos veces por día durante 4 semanas para el tratamiento de las queratosis actínicas.

Los pacientes puntuaron la presencia de reaccio-

nes cutáneas desde ausentes, leves-moderadas y severas.

De los 135 pacientes que completaron el tratamiento, 111 tuvieron éxito terapéutico. Los efectos adversos más frecuentes fueron eritema severo, prurito, presencia de costras, sensación de quemazón, etc. La mayor intensidad de los efectos se registró alrededor de las 4 semanas de iniciado el tratamiento.

Se observó también que los pacientes con un eri-

tema severo tuvieron mayor porcentaje de éxito respecto de quienes no lo presentaron.

Hablar con el paciente sobre la frecuencia, la gravedad y el momento de aparición de las reacciones cutáneas durante y después del tratamiento de las queratosis actínicas con 5-FU aumenta la adherencia y evita la suspensión del tratamiento.

Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, Nelemans PJ, et al. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2021;185:1050-1052.